

Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение
высшего образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова»
Министерства обороны Российской Федерации

На правах рукописи

ГЛУШАКОВ
Руслан Иванович

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

14.03.03 – патологическая физиология
14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология

Диссертация
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научные консультанты:
доктор медицинских наук, профессор
Котив Богдан Николаевич;
доктор медицинских наук, профессор
Тапильская Наталья Игоревна

Санкт-Петербург – 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	17
1.1. Геномные и негеномные эффекты йодотиронинов	17
1.2. Эффекты йодотиронинов in vitro – в клеточных линиях опухолевых клеток.....	20
1.2.1. Эффекты йодотиронинов в клеточных линиях рака молочной железы	21
1.2.2. Эффекты йодотиронинов в клеточных линиях гинекологического рака	22
1.2.3. Эффекты йодотиронинов в клеточных линиях рака предстательной железы	23
1.2.4. Эффекты йодотиронинов в клеточных линиях новообразований желудочно-кишечного тракта	24
1.3. Эффекты йодотиронинов in vivo – на моделях лабораторных животных ..	25
1.3.1. Влияние йодотиронинов и измененного тиреоидного статуса на рост и развитие опухолей рака молочной железы у лабораторных животных	25
1.3.2. Влияние йодотиронинов и измененного тиреоидного статуса на рост и развитие опухолей других топических локализаций у лабораторных животных	27
1.4. Влияние тиреоидного статуса на риск развития онкологической патологии (обзор эпидемиологических исследований)	29
1.4.1. Общий риск возникновения злокачественных новообразований	29
1.4.2. Влияние тиреоидного статуса на риск злокачественных новообразований женской репродуктивной системы	31
1.4.3. Влияние тиреоидного статуса на риск злокачественных новообразований других топических локализаций	34
1.5. Влияние тиреоидного статуса на течение злокачественного новообразования.....	36
1.5.1. Тиреоидный статус и выживаемость при злокачественном новообразовании.....	36
1.5.2. Влияние заместительной гормонотерапии триглицеридами на выживаемость при злокачественном новообразовании.....	39
1.5.3. Влияние индуцированного гипотиреоза и гипотироксинемии на исходы рака	41
1.6. Гормонально-зависимые новообразования и их связь с заболеваниями щитовидной железы	44
1.7. Распространенность тиреоидной патологии	44
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	49
2.1. Дизайн и объем экспериментальных исследований	49
2.1.1. Экспериментальные модели канцерогенеза.....	49
2.1.2. Фармакологические субстанции	49
2.1.3. Лабораторные животные и их содержание	49
2.1.4. Перевиваемые культуры опухолевых клеток.....	53
2.1.5. Модель перевиваемого рака (асцитная опухоль).....	53
2.1.6. Моделирование химически индуцированного канцерогенеза	55
2.1.7. Индукция медикаментозно измененного тиреоидного статуса	56
2.1.8. Оценка результатов экспериментального исследования	59
2.1.9. Статистическая обработка данных эксперимента	60
2.2. Методы обследования пациентов, включенных в исследование	62
2.2.1. Определение уровня тиреоидных гормонов у пациентов, включенных в исследование ...	63
2.2.2. Методы эхографического исследования	64
2.2.3. Методы иммуногистохимических исследований	64

2.2.4. Статистическое исследование выживаемости пациентов с раком яичника и раком молочной железы, отличающихся по тиреоидному статусу	70
2.3. Материалы и методы эпидемиологического исследования	71
2.3.1. Дизайн эпидемиологического исследования	71
2.3.2. Группы эпидемиологического сравнения	72
2.3.3. Изучение онкозаболеваемости в исследуемых группах	73
2.3.4. Анализ статистических результатов эпидемиологического исследования.....	75
2.3.5. Рандомизация пациентов эпидемиологического исследования.....	76
Глава 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДУЕМЫХ ПАЦИЕНТОВ.....	77
3.1. Клиническая характеристика пациентов с диссеминированным раком яичника	77
3.1.1. Формирование выборки больных раком яичника, включенных в исследование	77
3.1.2. Критерии включения и невключения из исследования.....	81
3.1.3. Анамнестические данные пациенток, включенных в исследование	82
3.1.4. Факторы риска возникновения рака яичника.....	87
3.1.5. Лечение больных раком яичника, включенных в исследование.....	88
3.2. Клиническая характеристика пациентов с метастатическим раком молочной железы.....	90
3.2.1. Формирование выборки больных раком молочной железы, включенных в исследование	90
3.2.2. Критерии включения и исключения из исследования	91
3.2.3. Данные о злокачественных новообразованиях больных раком молочной железы, включенных в исследование.....	92
3.2.4. Анамнестические данные больных раком молочной железы, включенных в исследование	96
3.2.5. Возраст и противоопухолевая лекарственная терапия больных раком молочной железы, включенных в исследование	98
3.2.2. Клиническая характеристика пациентов с тройным-негативным фенотипом раком молочной железы	102
3.3. Клиническая характеристика пациентов эпидемиологического сравнения.	104
Глава 4. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	109
4.1. Результаты экспериментального исследования	109
4.1.1. Частота возникновения рака молочной железы у мышей линии СЗН-А при измененном тиреоидном статусе	109
4.1.2. Влияние тиреостатиков и йодотиронинов на течение экспериментальной асцитной опухоли у лабораторных животных.....	115
4.1.3. Влияние тиреостатиков и йодотиронинов на экспериментальный канцерогенез, вызванный введением N-нитрозо-N-метилмочевина	122
4.2. Результаты иммуногистохимического исследования	128
4.2.1. Экспрессия VEGF в опухолевой ткани.....	128
4.2.2. Экспрессия маркера пролиферации ki-67 в опухолевой ткани	133
4.2.3. Экспрессия хемокиновых рецепторов CXCR4 и CCR7 в опухолевой ткани.....	138
4.2.4. Выводы по иммуногистохимической части исследования	143
4.3. Анализ выживаемости пациентов с диссеминированными формами злокачественных новообразований яичника и метастатическим раком молочной железы.....	144
4.3.1. Анализ выживаемости пациентов с диссеминированным раком яичника.....	145
4.3.2. Анализ выживаемости пациентов с метастатическим раком молочной железы.....	153

4.3.4. Риск тромбозмболического события у пациентов со злокачественным новообразованием.....	160
4.3.5. Выводы по анализу выживаемости у пациентов с диссеминированным раком яичника и метастатическим раком молочной железы.....	162
4.4. Структура онкологической заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований у пациентов с тиреоидной патологией в анамнезе на примере сравнительного эпидемиологического исследования по типу «случай-контроль»	163
4.4.1. Результаты проведения активного скрининга.....	163
4.4.2. Результаты изучения онкологической заболеваемости	166
4.4.3. Результаты изучения смертности от онкологических заболеваний.....	167
4.4.4. Выводы по эпидемиологической части исследования	167
Глава 5. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	169
5.1. Дефиниция гормонально-зависимых опухолей, их взаимосвязь с тиреоидным статусом, выбор нозологических форм, объекта и моделей исследования.....	169
5.2. Обсуждение результатов экспериментальных исследований	173
5.2. Обсуждение результатов морфологического и иммуногистохимического исследования.....	186
5.3. Обсуждение результатов клинического исследования – анализов выживаемости.....	194
5.4. Обсуждение результатов эпидемиологического исследования	200
5.5. Стратегии профилактики злокачественных новообразований у женщин репродуктивного возраста	207
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	214
ВЫВОДЫ	217
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	219
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	221
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	224

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Гормоны щитовидной железы (ЩЖ) играют значительную роль в поддержании процессов клеточной пролиферации, клеточной дифференцировки, метаболизме и миграции клеток [235; 476]. Более чем вековое изучение тиреоидной патологии накопило многочисленные данные о влиянии тиреоидного статуса на течение различной патологии человека, в том числе злокачественных новообразований (ЗНО) различных топических локализаций [144; 336; 369]. Исследования *in vitro*, а также исследования на моделях лабораторных животных продемонстрировали влияние гормонов ЩЖ на пролиферацию опухолевых клеток, апоптоз, агрессивность, инвазивный потенциал и неоангиогенез опухоли. Гормоны ЩЖ опосредуют свое воздействие на злокачественно трансформированные клетки несколькими негеномными путями, основной из которых включает активацию мембранного рецептора – интегрина $\alpha\upsilon\beta 3$ (CD51/CD61) [188; 319]. На развитие и прогрессирование ЗНО также влияет нарушение регуляции локальной биотрансформации гормонов ЩЖ, опосредованных через различные изоформы фермента дейодиназы, и соотношение экспрессии различных изоформ ядерных рецепторов триглицеридов (ТГ) [332; 526]. 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 ЗНО. Изменение тиреоидного статуса, вызванное введением противоопухолевых агентов [204; 275; 278; 312], препаратов сопроводительной терапии и/или заместительная гормональная терапия химическими аналогами гормонов ЩЖ могут оказывать влияние на течение и биологическую агрессивность ЗНО. Совокупность накопленных клинических и доклинических исследований продемонстрировали многообещающие результаты по применению препаратов, ингибирующих

гормональную активность ЩЖ и/или блокирующего связывание йодотиронинов с их мембранным рецептором, на течение опухолевого процесса. Активация ТГ интегринового рецептора вызывает фосфорилирование серина (ser-118) в альфа-изоформе рецептора к эстрогену (ER) [4; 168; 201; 472], 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 [4]. Следует отметить, что имеются различия в механизме действия основных йодотиронинов: L-тироксина (Т4) и реверсивный трийодтиронин (rТ3) являются основными лигандами интегринового рецептора, а трийодтиронин (Т3) – основным лигандом ядерных рецепторов [188; 466; 526].

В связи с вышеизложенным, а также ввиду высокой заболеваемости и распространенности среди женщин как патологии ЩЖ, так и гормонально-зависимых ЗНО, прежде всего рака молочной железы (РМЖ) [11; 250; 385; 409; 430; 504], неудовлетворительными результатами лечения диссеминированных форм данных заболеваний [77; 78; 93], 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 транскриптов, активаторующих клеточную пролиферацию, воспаление, ангиогенез и анаэробный метаболизм [187; 392]. В 1993 г. Hercbergs A.A. и Leith J.T. [254] 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 [275; 204; 312; 278]. Однако 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 (АИТ) с исходом в гипотиреоз приводит к достоверному увеличению уровня объективных ответов и увеличению общей выживаемости онкологических больных [132, 134, 382, 394, 410, 421, 428, 439, 442, 449, 520]. В настоящее время имеется 2 сообщения об индукции управляемого медикаментозного гипотиреоза в лечении онкологических больных. Hercbergs A. с соавт. (2003 г.) [258] и Linetsky E. с соавт. (2005 г.) [331] представили данные, что индуцированный пропилтиоурацилом гипотиреоз легкой степени в сочетании со стандартным противоопухолевым лечением 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. [128] 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 первой линии химиотерапии составил 2,5 года, выживаемость – 4,5 года.

Отсутствие других подтвержденных экспериментальных и клинических данных по влиянию индуцированного гипотиреоза на течение рак яичника (РЯ) и других гормонально-зависимых злокачественных новообразований свидетельствует 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.

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 хемокиновых рецепторов) в ткани первичных опухолей пациентов с диссеминированными гормонально-зависимыми опухолями в зависимости от тиреоидного статуса.

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

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 различие в эффектах Т4 и Т3 на частоту возникновения опухолей молочной железы у лабораторных животных (инбредные мыши линии С3Н-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 N-нитрозо-N-метилмочевины. Впервые на основании иммуногистохимического (ИГХ) исследования изучена экспрессия маркеров биологической агрессивности опухоли и рецепторов хемокинов у пациенток с диссеминированными формами гормонально-зависимых новообразований и измененным тиреоидным статусом. Впервые в клинических исследованиях на основании изучения длительности времени без прогрессирования (ВБП) / безрецидивного периода (БРВ) и общей выживаемости (ОВ) больных с диссеминированными гормонально-зависимыми опухолями установлено влияние гипо- и субклинического гипертиреоза на течение и прогноз ЗНО. Впервые рассчитаны относительные риски возникновения и риска смерти от ЗНО у пациентов с длительно протекающим гипертиреозом, обусловленным диффузным токсическим зобом (ДТЗ) и узловым токсическим зобом (УТЗ), в анамнезе на основании эпидемиологического сравнения по типу «случай-контроль».

Теоретическая и практическая значимость

Полученные данные, свидетельствующие о влиянии измененного тиреоидного статуса, вызванного введением химических аналогов Т4 и Т3 и/или тиреостатиков, на частоту возникновения, рост и развитие экспериментальных опухолей и 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 С3Н-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 T4, заключающиеся в уменьшении продолжительности жизни лабораторных животных и увеличении частоты развития новообразований, превышают данные эффекты T3. По данным ИГХ исследования установлено, что тиреоидный статус влияет на экспрессию маркеров биологической агрессивности опухоли: при гипертиреодном состоянии имело место увеличение экспрессии маркера ангиогенеза VEGF и хемокинового рецептора CXCR4, при гипотиреодном 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 гипертиреоз является фактором, увеличивающим риск 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 исследования 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. Предметом исследования и анализа явился механизм отдельного проканцерогенного действия L-тироксина и трийодтиронина, 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 гипертиреозом; 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. 17,0 for 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 диссертации, выносимые на защиту

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

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

3. В эксперименте на модели перевиваемых опухолей (РЯ и опухоли 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. Гипо- и гипертиреоз влияет на экспрессию маркеров биологической агрессивности опухоли, что проявляется в снижении маркера клеточной пролиферации ki-67 и увеличении экспрессии маркера ангиогенеза (VEGF) и воспаления (CXCR4) при гипо- и гипертиреозе соответственно.

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

7. У женщин с длительно протекающим гипертиреозом в анамнезе, обусловленным ДТЗ или УТЗ, увеличивается заболеваемость и риск смерти от ЗНО различных топических локализаций, в сравнении с пациентками с нормо- и гипотиреозом.

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 специализированную медицинскую помощь по профилю «онкология» в Санкт-Петербурге и Ленинградской области. О достоверности полученных результатов свидетельствует значительное количество экспериментальных ($n = 817$), клинических наблюдений ($n = 432$), эпидемиологический анализ, выполненный с включением значительного количества пациентов с тиреоидной патологией ($n_o/n_k = 1135/937$), данные

иммунногистохимического исследования опухоли. Научные положения наглядно документированы соответствующими таблицами, графиками, рисунками с демонстрацией данных статистического анализа. 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 Всероссийской научно-практической конференции «Безопасность фармакотерапии: Noli посере!» (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.) и VI Балтийском конгрессе по детской неврологии (Санкт-Петербург, 2016 г.), VIII регионального научного форума «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 конференции с международным участием «Инновации в фармакологии: от теории к практике» (Санкт-Петербург, 2014 г.), XII и XIV Всероссийском научного форума «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, отдела нейрофармакологии имени С.В. Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», кафедры онкологии медицинского факультета ФГБВОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» (протокол № 4 от 16.04.2020 г.).

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 исследования

Результаты диссертационной работы внедрены и реализованы:

- в системе подготовки научно-педагогических ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Минобороны РФ, ФГБВОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава Российской Федерации, отделе нейрофармакологии имени С.В.Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», ФГБНУ «Институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта»;
- СПб ГБУЗ «Медицинский информационно-аналитический центр»;
- СПб ГБУЗ «Онкологический диспансер Московского района»;
- СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 17»;
- СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 4»;
- СПб ГБУЗ «Женская консультация № 18»;
- СПб ГБУЗ «Женская консультация № 44»;
- Военном инновационном технополисе «Эра» (г. Анапа)
- Департаменте здравоохранения Курганской области.

Связь темы диссертации с плановой тематикой научно-исследовательской работы учреждения.

Экспериментальная часть работы обсуждена и одобрена на заседании научно-координационного совета (протокол № 3 от 07.10.2014) ФГБВОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава РФ для кафедры фармакологии. 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». Эпидемиологическая часть работы в 2014 году поддержана грантом Комитета по науке и высшей школе Правительства Санкт-Петербурга (субсидия № 216-14 от 15.10.2014).

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.

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%

(постаналитический этап), в проведении эпидемиологического исследования – 100%, в статистической обработке – 100%.

Структура и объем диссертации.

Диссертация изложена на 283-х страницах машинописного 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 русскоязычных и 424 зарубежных источника. Работа иллюстрирована 81 таблицей, 36 рисунками.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Геномные и негеномные эффекты йодотиронинов

ТГ являются одними из ключевых регуляторов клеточных процессов, включая пролиферацию, дифференцировку, апоптоз и внутриклеточный метаболизм. Гипоталамический тиреотропин-рилизинг-гормон (ТРГ) активирует гипофиз, чтобы синтезировать и секретировать тиреотропный гормон (ТТГ), который, в свою очередь, действует на ЩЖ, стимулируя синтез и секрецию ТГ [235; 384; 392]. Тетрайодтиронин (Т4), основной гормон, синтезируемый в ЩЖ, в дальнейшем в клетках-мишенях метаболизируется в трийодтиронин (Т3) под действием тканеспецифических дейодиназами (DIO) [407]. В данном контексте Т4 выступает в качестве прогормона, а Т3 является основным ТГ, который после образования комплексов между Т3 и ядерными рецепторами гормонов ЩЖ: альфа (TR α) и бета (TR β), – обеспечивает активацию транскрипции тканеспецифичных тиреоид-зависимых генов [46; 187; 384].

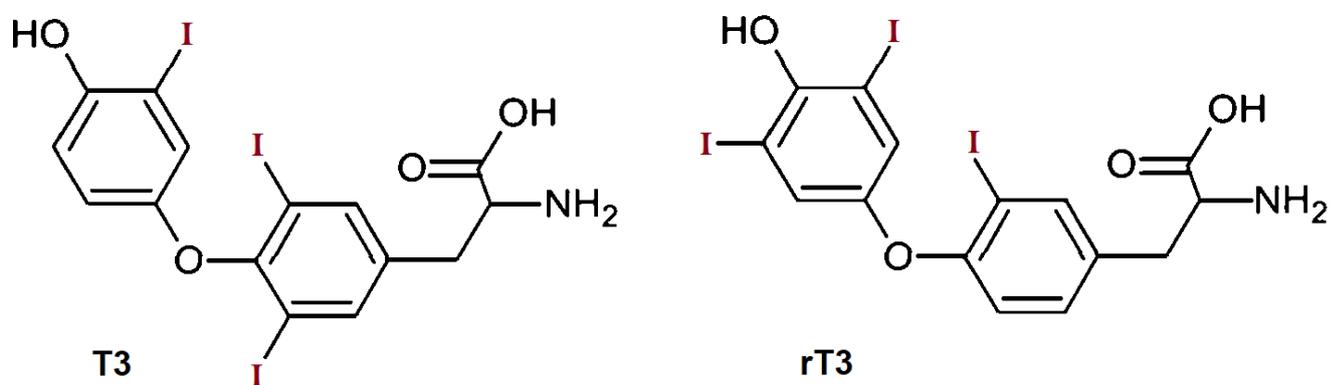


Рисунок 1.1 – Трийодтиронин и реверсивный (обратный) трийодтиронин

В середине прошлого столетия впервые была предложена связь между гормонами щитовидной железы и злокачественными новообразованиями [137]. Позже Hershbergs и Leith предположили, что дефицит гормонов ЩЖ может повлиять на течение ЗНО [254]. В дальнейшем эти предположения были подтверждены многочисленными клиническими исследованиями, демонстрирующими, что гипотиреоз ингибирует рост и пролиферацию опухолевых клеток, а гипертиреоз, наоборот, способствует опухолевому росту и ангиогенезу [259]. В последние десятилетия было проведено большое количество исследований, которые определили: как гормоны ЩЖ

оказывают стимулирующее воздействие на рост и пролиферацию как неизмененных, так и злокачественно трансформированных клеток [365]. Данные механизмы были поняты после открытия негеномного пути действия ТГ через воздействия на мембранный рецептор, расположенный на интегрине $\alpha_v\beta_3$ (по другой номенклатуре CD51/CD61 [223]. Математическое моделирование мембранного взаимодействия, выполненное на биополимерной матрице, содержащей ТГ, продемонстрировало, что данный рецептор содержит два различных сайта связывания (S1 и S2) для гормонов ЩЖ, при этом каждый из них активирует уникальные внутрисигнальные сигнальные каскады [328]. В то время как сайт S1 связывает исключительно физиологические уровни Т3, что приводит к активации только ФИ-3-К, второй сайт, S2, связывает Т4 и с гораздо более низкой аффинностью, Т3, что приводит к активации ERK1/2 – варианта каскада MAPK [31]. Связывание с интегрином $\alpha_v\beta_3$ способствует пропролиферативному действию гормонов ЩЖ на опухолевые клетки, а также на клетки микроокружения опухоли – в основном, эндотелиоциты [187; 336].

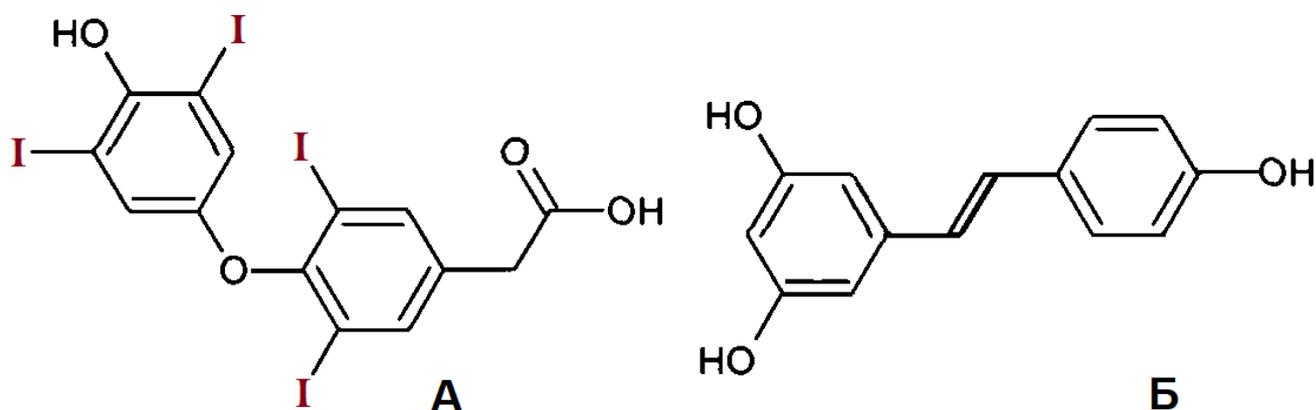


Рисунок 1.2 – Лиганды интегрин CD51/CD61 ($\alpha_v\beta_3$):
 А – тетратроуксусная кислота, Б – ресвератрол

Активация опухолевого ангиогенеза и ускользание от иммунного ответа одними из основных факторов выживаемости опухоли [56; 109; 246; 466]. Экспериментальные и клинические исследования подтверждают, что ТГ влияют как на клетки опухоли, так и на микроокружение, что способствует прогрессированию рака. Т4, действующий на рецептор $\alpha_v\beta_3$, стимулирует формирование новых сосудов, что продемонстрировано на модели САМ и трехмерной модели микрососудистого эндотелия [139; 376; 377] через активацию MAPK [376]. ТТУК (tetrac)

ингибируют ангиогенез, стимулируемый раковыми клетками, как показано на моделях САМ, имплантированных с почечноклеточным раком [523], медуллярным РЦЖ [524], фолликулярным РЦЖ [522] и НМРЛ [378].

VEGF является многофункциональным ангиопоэтином, продуцируемым практически всеми типами клеток иммунной системы или соматическими клетками, при этом рецепторы VEGF представлены 3 типами, из которых 3-й тип имеет место только при опухолевом патогенезе. Также следует отметить, что имеется несколько вариантов активации такого динамически сложного процесса как ангиогенез, при этом к настоящему времени разделяют 4 типа ангиопоэтинов, которые активируют разный профиль экспрессии участвующих в ангиогенезе генов. Однако при большом разнообразии ангиопоэтинов и их рецепторов некоторые внутриклеточные сигнальные пути «пересекаются» или объединяются, что делает эффекты двух или большего количества ангиопоэтинов дозозависимыми, а также объясняет потенцирование или отсутствие эффектов при комбинации проангиогенных факторов. Таким образом, различают, как минимум, VEGF-зависимый и независимый ангиогенез. По данным экспериментальных данных, ТГ оказывает значительное влияния на VEGF-зависимый ангиогенез и не сильно влияет на активированный другими факторами ангиогенез [56; 109; 246; 466].

Т4 может также способствовать прогрессированию рака, влияя на некоторые звенья противоопухолевого иммунного ответа [122]. Введение Т4 в культуры клеток РМЖ и колоректального рака (КРР) стимулировало экспрессию PD-L1, основного элемента «контрольных точек иммунного ответа» PD-1/PD-L1, которые контролируют активацию Т-клеток [144; 369]. Таким образом избыточные концентрации Т4 блокируют противоопухолевый иммунный ответ [245]. При этом Т4-активированная экспрессия PD-L1 в клетках РМЖ опосредована также через негеномные механизмы ($\alpha\nu\beta 3$) тетрагидрооксусная кислота (ТТУК) блокировала активацию PD-L1. Поскольку в злокачественно трансформированных клетках отмечается сверхэкспрессия $\alpha\nu\beta 3$ на поверхности здоровых клеток, терапия ТТУК, возможно, не приведет к развитию аутоиммунных реакций, направленным против нераковых клеток [324].

Таблица 1.1 – Лиганды интегрина CD51/CD61 ($\alpha\beta 3$)

Субстанция	Взаимоотношение с мембранным рецептором	Внутри-клеточный каскад	Активация*	Ингибирование*
T4	агонист	Активация ERK1/2 (MAPK)**, ФИ-3-К и STK	AP-1, CD204, COX-2, IFN- γ , IL-6, IL-8, Ki-67, MMP-9, NF- κ B, PARP-1, p38, PD/PD-L1, STAT3	CASP (3, 8, 9), p53, TNF- α , ICAM-1, MCP-1, CD206, IL-10
rT3	агонист			
T3	агонист	Активация STK	COX-2, Ki-67, TNF- α , IFN- γ	CASP 3, MMP-9, NF- κ B, p53
Тетратироуксусная кислота (ТТУК)	блокатор	Ингибирование каскада ERK1/2 (MAPK)	BCL2, CASP (2, 3, 8, 9), NF- κ B, p53, PARP-1	COX-2, EGF, Fas/FasL, IL-6, IL-8, IL-10, Ki-67, MMP-9, NF- κ B, PD/PD-L1, XIAP, MCL1
Резвератрол	модулятор	Ингибирование ERK1/2 (MAPK) Активация ФИ-3-К /АКТ/mTOR	CASP (3, 8, and 9), Fas/FasL, Ki-67, MMP-9, NF- κ B p53, PARP-1, TGF- β , TGF- β 1	CD206, CD204, COX-2, EGF, ICAM-1, IFN- γ , IL-6, IL-8, IL-12, MCP-1, TNF- α ,

Примечание: * – приведены данные по соматическим клеткам, так как различия в активации и ингибировании; ** – внутриклеточный каскад ERK1/2 (MAPK) включает активацию RAS/RAF/MEK/ERK

Особенностью тканевого метаболизма йодотиронинов является дейодинация одного атома йода под действие фермента дейодиназы (DIO) [336; 369]. В организме человека существует 3 типа DIO, осуществляющих конверсию T4 в T3 (r T3), при этом только DIO 3-го типа обеспечивает дейодинирование T4 преимущественно в rT3. Высокие уровни экспрессии данной изоформы в норме имеют место только в эндометрии и в плаценте, что связано с ролью данной изоформы в эмбриогенезе, где rT3 инициирует метаболические процессы раннего эмбриогенеза [196; 230; 339; 394; 407].

1.2. Эффекты йодотиронинов *in vitro* – в клеточных линиях опухолевых клеток

T4 и T3 способствуют пролиферации фолликулярного и папиллярного РЦЖ *in vitro* [329]. Эти эффекты в значительной степени опосредованы именно негеномной передачей сигналов с участием мембранного рецептора $\alpha\beta 3$, на что указывает блокада TГ-индуцированной пролиферации путем введения ТТУК. Введение в

культуры опухолевых клеток Т4 блокировало проапоптотическую передачу сигналов, вызванную внешними стимулами, такими как ресвератрол [329]. В целом, эти данные указывают на проонкогенную и антиапоптотическую роль ТГ на моделях клеток РЩЖ [339]. Moriggi G. с соавт. установили влияние йодотиронинов на шесть клеточных линий различных типов ЗНО, которые различались по профилю мутаций в генах, участвующих в сигнальных путях ФИ-3-К и бета-катенина. Примечательно, что на определенный тип рака Т3 оказывал специфичные эффекты, стимулируя или ослабляя пролиферацию. К сожалению, представленные данные не выявили причин этого дифференциального Т3-эффекта [371]. Результаты этого исследования подчеркивают сложность механизмов, участвующих в ТГ-опосредованных эффектах в раковых клетках [235].

1.2.1. Эффекты йодотиронинов в клеточных линиях рака молочной железы

In vitro было продемонстрировано, что гормоны ЩЖ вызывают пролиферацию различных по фенотипу культур клеток РМЖ [157; 244; 472]. При этом, несмотря на мембранное взаимодействие ТГ на опухолевые клетки, активированный после этого профиль экспрессии генов был сопоставим с таковыми для воздействия эстрогенов (E2), при этом пролиферативные эффекты ТГ блокировались совместным введением антагониста ER [201; 244; 472]. Таким образом, ТГ способны активировать экспрессию эстроген-зависимых генов в опухолевых клетках, при этом воздействие Т3 индуцирует экспрессию факторов пролиферации и дифференцировки таких, как TGF α и TGF β в ER-положительных клетках РМЖ, в то время как селективный модулятор эстрогеновых рецепторов (СМЭР) нивелирует данные эффекты [163; 178; 388]. Кроме этого добавление Т3 в среду культивации ER-положительного протокового РМЖ приводит к увеличению уровней фосфорилирования p53 и Rb, в то время как антагонист ER блокирует эти эффекты [201]. С другой стороны, Т4 индуцирует фосфорилирование серина в молекуле ER α , что приводит к изменению третичной структуры белка данного рецептора, его активации и последующего связывания с промотерной областью ДНК и активации

транскрипции эстроген-зависимых генов. Однако ТГ стимулируют рост опухолевых клеток вне зависимости от ER [472]. В клетках трижды негативного РМЖ, Т3 усиливает аэробный гликолиз (эффект Варбурга), отличительный признак трансформированных клеток [470], а также регулирует ремоделирование актина, что и стимулирует миграцию и инвазивный потенциал клеток РМЖ [217].

Что касается иммуномодулирующих эффектов, то Т4 стимулирует экспрессию гена PD-L1 и увеличивает экспрессию белка PD-L1 посредством активации ERK1/2, тем самым поддерживая активность данной «контрольной точки иммунного ответа» в качестве резистентности к противоопухолевому иммунитету [112; 324; 390]. В ER-отрицательных клетках РМЖ ингибитор $\alpha\beta 3$ ТТУК препятствует мембранному взаимодействию гормонов ЩЖ. Диспергированный в наногеле ТТУК (nanotetrac) индуцирует апоптоз опухолевых клеток посредством подавления активности ингибиторов апоптоза, таких как XIAP и MCL1, и активизации стимуляторов апоптоза, таких как CASP2 и BCL2L14. Nanotetrac также увеличивает экспрессию ингибитора ангиогенеза THBS1, а также экспрессию CBY1, ингибитора активности катенина, и снижает эффекты белков – членов семейства Ras-онкогенов [232]. Эти эффекты также снижают влияние Т4 на экспрессию PDL1 [324]. Это также подтверждает предположение, что стимулирующие рост эффекты гормонов ЩЖ при РМЖ в основном опосредуются через мембранный рецептор $\alpha\beta 3$.

1.2.2. Эффекты йодотиронинов в клеточных линиях гинекологического рака

В клетках РЯ Т3 в супрафизиологических уровнях и Т4 в физиологических концентрациях индуцировали пролиферацию и выживаемость опухолевых через ERK – опосредованные эффекты [267; 446]. Активность генов, которые ограничивают клеточный цикл (p21, p16), способствуют митохондриальному апоптозу (Nix, PUMA) и подавлению опухолевого роста (GDF-15, IGFBR-6) были ингибированы ТГ [446]. ТГ участвуют в $\alpha\beta 3$ -опосредованном эпителиально-мезенхимальном переходе (ЭМП) в клетках РЯ, индуцируя пролиферацию мезенхимальных маркеров zeb-1, slug и виментин и ингибируя экспрессию эпителиальных маркеров, E-

кадгерин и белок плотных контактов zo-1 [327; 515]. Это свидетельствует о возможном влиянии ТГ на процессы метастазирования РЯ. Введение ТТУК индуцировало апоптоз клеток РЯ, а также приводило к активации мутаций атаксии телеангиэктазии (АТМ) и PARP-1 белков, которые участвуют в процессах репарации ДНК [445], что, экстраполируя на клиническую практику, может способствовать снижению процессов накопления мутаций в клонах опухоли. Прозестрогенное действие избыточных концентраций ТГ опосредованное через активацию ER α стимулировало пролиферацию клеток РЯ, при этом действие Т4 было сопоставимо с действием E2, а присутствие антагониста ER α блокировало индуцированную Т4 активацию ERK1/2, фосфорилирование ER α , экспрессию PCNA и, в итоге, пролиферацию опухолевых клеток [267]. На модели культуры опухолевых клеток рак шейки матки (РШМ) (HeLa) было продемонстрировано, что Т4 быстро индуцирует фосфорилирование и ядерную транслокацию MAPK [325] и потенцирует EGF- и TGF α -индуцированную активацию MAPK [326]. Следует отметить, что данные эффекты не могут быть опосредованы через ядерные рецепторы ТГ, поскольку клетки HeLa лишены данных рецепторов. Поэтому с учетом блокирования данных эффектов ТТУК авторами было сделано предположение о вовлечении в данный процесс мембранного рецептора [325; 326; 444].

1.2.3. Эффекты йодотиронинов в клеточных линиях рака предстательной железы

Гормоны ЩЖ продемонстрировали различные эффекты на клеточных линиях РПЖ в зависимости от индукции Т3 или Т4 и исследованной клеточной линии. Т3 усиливал пролиферацию андроген-зависимых, но не андроген-независимых клеток РПЖ, при этом в андроген-зависимых клеточных линиях Т3 подавлял экспрессию антипролиферативного белка BTG2 [491]. В клетках РПЖ с низким инвазивным потенциалом, но не в клеточных линиях с высоким инвазивным потенциалом, Т4 индуцировал трансформацию клеток РПЖ в нейроэндокриноподобные клетки с высоким уровнем экспрессии VEGF и высокой способностью к инвазии [194]. В этих же клетках, хотя Т3 не оказывал значимого эффекта, стимулируемая изопротеренолом

переход в нейроэндокриноподобные клетки с высоким инвазивным потенциалом предотвращалась в присутствии Т3. В аналогичном по дизайну исследовании миграционный потенциал клеток РПЖ был усилен в присутствии Т4 и, наоборот, снижался в присутствии ТТУК, при этом воздействие йодотиронинов осуществлялось через активность внутриклеточного MAPK сигнального пути и ингибирование экспрессии XIAP, MMP2 и VEGF [534].

1.2.4. Эффекты йодотиронинов в клеточных линиях новообразований желудочно-кишечного тракта

Накопленные данные свидетельствуют, что Т4 и Т3 имеют различные эффекты на клеточных культурах различных отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). В отличие от опухолей других локализаций клетки рака желудка (РЖ) накапливают Т3 [335] вследствие сверхэкспрессии белка транстиретина, который обеспечивает внутриклеточный транспорт Т3. Повышенная внутриклеточная концентрация Т3 непосредственно способствует прогрессированию рака, вызывая экспрессию HIF1 α , которая, в свою очередь, активирует экспрессию проангиогенного VEGF. Эффекты Т3, опосредованные через негеномную активацию ФИ-3-К, также сопровождаются накоплением фумарата, одного из ключевых промежуточных звеньев цикла Кребса, действующего как ингибитор деградации HIF1 α [335]. Т4, действуя через негеномные рецепторы $\alpha v \beta 3$, стимулирует пролиферацию опухолевых клеток в линии рака толстой кишки, вызывая активацию PCNA, циклина D1 и c-Myc [314]. Описанные пролиферативные и промитогенные эффекты Т4 предотвращаются с помощью ТТУК, при этом введение данного антиинтегрин усиливает антипролиферативную активность цетуксимаба, что является основанием для проведения I фазы клинических исследований данной комбинаций лекарственных средств у больных КРР [314]. Эти промитогенные эффекты внеклеточного Т4 контрастируют с инициированными Т3 эффектами [196]. Dentice M. с соавт., напротив, установили, что обработка клеток рака толстой кишки раствором Т3 активирует их дифференцировку и снижает их пролиферативный потенциал. В эксперименте Т3 активировал белок-супрессор опухолевого роста E-кадгерин, вызывая локализацию бета-катенина в плазматической

мембране и тем самым предотвращая его ядерную митогенную активность. Эти про-тективные эффекты Т3 ингибируются активированным бета-катенином, который стимулирует экспрессию дейодиназу 3-го типа и подавляет дейодиназу 2-го типа, тем самым уменьшая внутриклеточный пул Т3. В культуре клеток рака толстой кишки (РТК) Т4 опосредовал активацию MDR1, после чего авторами исследования было предположено, что гормоны ЩЖ могут стимулировать механизмы лекарственной устойчивости [363; 387].

1.3. Эффекты йодотиронинов *in vivo* – на моделях лабораторных животных

1.3.1. Влияние йодотиронинов и измененного тиреоидного статуса на рост и развитие опухолей рака молочной железы у лабораторных животных

Одно из самых ранних сообщений, анализирующих *in vivo* связь между гормонами ЩЖ и РМЖ, было опубликовано в Morris H.P. с соавт. в 1946 году [372]. Введение мышам ингибитора синтеза ТГ, тиомочевинной, замедляло развитием спонтанных опухолей молочной железы [204]. Аналогичные результаты были достигнуты, когда мышей лечили другим тиреостатиком – тиоурацилом. Эти результаты были дополнительно подтверждены Vonderhaar В. с соавт., которые установили, что вызванный тиоурацилом гипотиреоз снижает частоту возникновения спонтанных опухолей молочной железы у мышей линии С3Н [507].

Одно из самых ранних сообщений, анализирующих *in vivo* связь между гормонами ЩЖ и РМЖ, было опубликовано в 1946 году [372]. Введение мышам ингибитора синтеза ТГ, тиомочевинной, замедляло развитием спонтанных опухолей молочной железы [205]. Аналогичные результаты были достигнуты, когда мышей лечили другим тиреостатиком – тиоурацилом. Эти результаты были дополнительно подтверждены Vonderhaar В. с соавт., которые установили, что вызванный тиоурацилом гипотиреоз снижает частоту возникновения спонтанных опухолей молочной железы у мышей линии С3Н [507]. В этом исследованиях на модели перевиваемой опухоли Эрлиха (ОЭ) гипертиреоз уменьшал метаболическую активность и пролиферацию опухолевых клеток, о чем авторами был сделан вывод на основании

уменьшения диаметра ядра, снижения митотического индекса, однако в данных работах не был оценен клинический эффект от измененного тиреоидного статуса [215; 280]. Эффекты ТГ были изучены на моделях химически индуцированных опухолей молочной железы. Однако результаты исследований были противоречивые: как тиреоидэктомия, так и добавление тироксина снижали частоту опухолей молочной железы. Тем не менее, в ряде более поздних наблюдений за лабораторными животными (беспородными крысами) был продемонстрирован протективный эффект гипотиреоза, вызванного введением пропилтиоурацила (ПТУ) и заключающийся в снижении частоты возникновения опухолей молочной железы, вызванных 7,12-диметилбенз(а)антраценом (ДМБА) [241] и N-нитрозо-N-метилмочевинной (НММ) [342]. В аналогичном по дизайну исследовании было установлено, что гипотиреоз вызывает активацию апоптоза [337]. Противоопухолевые эффекты гипотиреоза также были установлены на модели ксенотрансплантатов РМЖ: введение ПТУ ингибировало рост инокулированных аденокарцином молочной железы и улучшало выживаемость мышей [450]. Shoemaker и Dagher описали эффекты от лечения ПТУ, которые заключались в полной ремиссии ксенотрансплантатов РМЖ у 77% мышей, получавших ПТУ [451]. Несколько отличающиеся данные о влиянии тиреоидного статуса на ксенотрансплантаты РМЖ человека были получены Martínez-Iglesias O. с соавт. [347]. Их исследование продемонстрировало, что, хотя рост клеток РМЖ, инокулированных гипотиреоидным лабораторным животным, был более отлагательным, опухоли были более инвазивными и метастатическими. Также опухоли, выращенные у гипотиреоидных животных, были менее дифференцированными и имели меньшую экспрессию маркеров эпителиальной принадлежности (кератина 8/18, β -катенина) и повышенной экспрессией мезенхимальных маркеров (виментина). Тем не менее, клинический эффект от гипотиреоза сопровождался снижением скорости роста опухоли [347]. В параллельном исследовании та же группа ученых установила, что избыточная экспрессия TR β) ослабляла рост ксенотрансплантатов РМЖ у мышей, что указывает на его супрессивную активность в отношении данного типа опухоли [348].

1.3.2. Влияние йодотиронинов и измененного тиреоидного статуса на рост и развитие опухолей других топических локализаций у лабораторных животных

В двух исследованиях ПТУ-индуцированный гипотиреоз снижал скорость роста ксенотрансплантатов РПЖ у бестимусных мышей [477; 478]. Однако в более позднем исследовании добавление Т3 (2,5 мкг/день) ингибировало рост инокулированных опухолей простаты у безволосых мышей (*nude mice*), гомозиготных по рецессивной мутации *nu* (11 хромосома) [194].

В нескольких исследованиях было продемонстрировано, что высокие уровни Т4 способствуют канцерогенезу в ЖКТ *in vivo*. У крыс введение Т4 увеличивало частоту возникновения химически индуцированных опухолей толстой кишки и желудка [271; 272]. С другой стороны, индукция гипотиреоза задерживает прогрессирование экспериментальных опухолей гепатомы Морриса, имплантированных самкам крыс Буффало [361]. Гипотиреоз, индуцированный в течение двух недель после имплантации опухоли, не только снижал скорость роста локализованных опухолей, но также уменьшал количество метастазов в легких и увеличил выживание лабораторных животных. Эти результаты были дополнительно подтверждены более поздними исследованиями, демонстрирующими супрессирующую роль TR β 1 в развитии гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). На модели перевиваемого крысиного гепатоцеллюлярного рака (ГЦР) Frau C. с соавт. [222] установили, что экспрессия TR α 1 и TR β 1, наряду с пониженной экспрессией их мишеней, снижается в опухолях. Снижение экспрессии TR β 1 коррелировало с высокой пролиферативной активностью клеток ГЦР. Экспрессия TR β 1 также снижалась в образцах тканей человека с ГЦК [171]. Напротив, индукция гипертиреоза у крыс, имеющих опухоли, приводила к увеличению экспрессии TR β 1 и регрессии ренеопластических поражений. Эти результаты ясно указывают на роль TR β 1 в опухолевой супрессии при ГЦК. В условиях гипертиреоза клетки ГЦР, экспрессирующие TR α 1, индуцируют инвазию и образование метастазов у мышей. Эти эффекты были опосредованы через внутриклеточные сигнальные пути MET/FAK. В исследовании, опубликованном в 2012 году, авторы сообщили о снижении экспрессии ядерных рецепторов (включая TR α 1) в образцах ГЦК и пришли к

выводу, что высокая экспрессия ядерных рецепторов может играть роль супрессора опухоли [321].

Крайне неоднозначные данные были получены при экспериментальных лимфопролиферативных заболеваниях. ТГ стимулировали пролиферацию и опухолевый ангиогенез [224]. Связывание ТГ с $\alpha\beta3$ приводило к активации сигнального каскада VEGF и NF- κ B, что приводило к стимуляции ангиогенеза. Это исследование также установило, что селективное ингибирование $\alpha\beta3$ с помощью циленгитида ослабляет рост ксенотрансплантатов ТКЛ у мышей. С другой стороны, Frick с соавт. [224] продемонстрировали, что хронический стресс приводит к снижению уровней ТГ в плазме крови лабораторных животных, что, в свою очередь, коррелировало с ослаблением пролиферации Т-клеток в ответ на экспрессию митогенов, что свидетельствует о возможной роли ТГ в иммунопатологическом процессе. Введение Т4 предотвращало снижение уровня пролиферации в клетках ТКЛ, что клинически проявлялось изменением скорости роста подкожно инокулированной лимфомы у мышей. Исследование также продемонстрировало, что противоопухолевые эффекты ТГ могут быть опосредованы через активацию систем протеин-киназ (PKC θ и α). Солидные опухоли инокулированной лимфомы у лабораторных животных с гипертиреозом имели более высокую скорость роста опухолей, а ткани опухоли отличались с усиленным опухолевым и перитуморальным васкулогенезом и повышенной экспрессией PCNA и каспазы 3. Эти эффекты были связаны с более низкой выживаемостью гипертиреоидных мышей в сравнении с лабораторными животными с эу- и гипотиреоидным статусом [464]. В опухолях лабораторных животных с индуцированным гипертиреозом отмечалась повышенная экспрессия PCNA и циклинов D и E в сравнении с животными с эу- и гипотиреозом. Однако одновременно с этим гипертиреоз стимулировал апоптоз, о чем свидетельствует активация каспазы 3 и Bax. Гипотиреоз увеличивает удельный вес CD4⁺ CD25⁺ FoxP3⁺ Treg клеток в «дренирующих» опухоль лимфатических узлах (TDLN), которые, в свою очередь, Tregs подавляют активацию и пролиферацию CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитов. Соответственно удельный вес CD8⁺ Т-клеток (CD8⁺CD69⁺ или CD8⁺CD44^{hi}) были уменьшены в TDLN животных с гипотиреозом. Присутствие иммуносупрессивных Treg клетках и снижение CD8⁺ клеток в TDLN гипотиреоидных животных, по

мнению авторов, способствовало метастазированию [463]. В опухолях, полученных от животных с гипертиреозом, демонстрировали повышенное количество апоптотических клеток по сравнению с мышами с эу-и гипотиреозом. Данные результаты демонстрируют, что гипотиреоз формирует иммуносупрессивное околоопухолевое окружение, которое обеспечивает иммунологическую толерантность к метастазирующим опухолевым клеткам. Другим признаком иммунной толерантности является снижение накопления натуральных (естественных) клеток-киллеров (НК-клеток) в селезенке у животных с гипотиреозом, что свидетельствует о сниженной способности удалять опухолевые клетки НК-клетками [463]. Фолликулярный РЩЖ спонтанно развивается у мышей линии ThrbPV/PV, у которых оба аллеля рецептора β гормонов ЩЖ несут мутацию PV. Данная мутация была идентифицирована у пациента с устойчивостью к гормонам ЩЖ. TR β с мутацией PV не способен связывать ТЗ и активировать транскрипцию. Обработка мышей линии ThrbPV/PV ПТУ снижала экспрессию субъединицы α интегрина, что приводило к ослаблению передачи сигналов с плазматической мембраны, включая каскад с участием ФИ-3-К, АКТ и β -катенина [338]. Это, в свою очередь, привело к ингибированию раковой пролиферации и снижению роста опухоли.

Таким образом, полученные данные об опосредованных через мембранные рецепторы механизмах действия ТГ, широта эффектов которых, сопоставима с ранее изученным «классическим» механизмом действия делает актуальным «пересмысление» влияния йодотиронинов на течение различных патологических процессов и состояний, особенно «естественную историю» развития ЗНО.

1.4. Влияние тиреоидного статуса на риск развития онкологической патологии (обзор эпидемиологических исследований)

1.4.1. Общий риск возникновения злокачественных новообразований

В начале в Норвегии в 1995 году проспективном исследовании с медианой наблюдения 9 лет, в котором приняли участие 29691 (19710 женщин и 9981 мужчин) человек отобранных из 92936 человек провинции Северный Тронделаг, которым выполнялось исследование тиреоидного статуса. Определение уровня ТТГ выполнялось

всем женщинам в возрасте 40 лет и старше и рандомизированно 50% мужчин в возрасте старше 40 лет, а также 5% мужчин и женщин в возрасте от 20 до 40 лет. Критериями исключения из исследования являлись диагностированные ранее злокачественные новообразования и/или любое заболевание щитовидной железы, отсутствие информации о вредных привычках. Установлено, что субклинический гипертиреоз увеличивает относительный риск развития злокачественных новообразований в 1,34 раза (95%-й ДИ 1,06–1,69), в частности, рака легких в 2,34 раза (95%-й ДИ 1,24–4,4), рака предстательной железы в 1,97 раза (95%-й ДИ 1,04–3,76), рака толстой кишки в 1,38 (95%-й ДИ 0,7–2,73), рака молочной железы в 1,2 (95%-й ДИ 0,67–2,16) [251]. Результаты лонгитудинального когортного эпидемиологического исследования, выполненного в Швеции и направленного на изучение онкологической заболеваемости среди пациентов с болезнью Грейвса ($n = 18156$), диагностированного в период с 1964 по 2006 гг., продемонстрировало, что у 1495 (8,2%) в среднем через 17 лет (от 0 до 42 лет) диагностировано злокачественное новообразование. Далее из исследования исключены пациенты, у которых новообразование диагностировано одновременно с заболеванием ЩЖ, в результате чего общее количество онкологических больных составило 1259 (женщин 1018, мужчин 241). Таким образом, в сравнении с общей популяцией относительный риск развития злокачественного новообразования составил 1,13 (95%-й ДИ 1,07–1,19), при этом при отягощенной общей онкологической наследственности ОР составил 1,66 (95%-й ДИ в интервале от 1,14 до 2,35), относительный риск (ОР) развития ЗНО головы и шеи составил 1,56 (95%-й ДИ 1,08–2,2), РМЖ – 1,14 (95%-й ДИ 1,03–1,26) [452]. Роттердамское проспективное исследование, включающее 10318 пациентов с базовыми измерениями Т4св и ТТГ, с медианой наблюдения 10,4 года. Более высокие уровни свободного Т4 были связаны с более высоким риском солидных раковых заболеваний (ОР = 1,42 на единицу увеличения свободного Т4), рака легких (ОР = 2,33) и РМЖ (ОР = 1,77), хотя никакой связи в отношении уровней ТТГ обнаружено не было [290]. В популяционном когортном исследовании (Тайвань, 2013 г.), выполненном в 2000–2005 гг. с включением 17 034 пациентов с впервые выявленным гипертиреозом, которые сравнивались с 34 066 пациентами без гипертиреоза, было установлено, что в течение 4-летнего периода наблюдения пациенты с гипертиреозом имели более высокий общий

риск развития ЗНО всех локализаций в целом (ОР = 1,213; 95%-й ДИ 1,022–1,44; $p < 0,05$) и РЦЖ (ОР = 7,355; 95%-й ДИ 3,885–13,95; $p < 0,05$), в частности [529].

1.4.2. Влияние тиреоидного статуса на риск злокачественных новообразований женской репродуктивной системы

В популяционном исследовании по типу «случай-контроль» 767 больных РЯ в сравнении с 1367 женщин контрольной группы было установлено, что гипертиреоз в анамнезе была связана с повышенным риском рака на 80% с поправкой на имеющиеся факторы риска (пол, возраст, расовую принадлежность, использование оральных контрацептивов, индекс массы тела, курение и нарушение углеводного обмена и т. д.) [385]. В другом исследовании в рамках национального проекта (США) здоровья медсестер (Nurses' Health Study, NHS) Kang J.H. с соавт. оценили анамнестические данные на основании анкетирования о дисфункции ЩЖ у женщин с диагностированным раком эндометрия (РЭ) ($n = 1314$) и рака яичника (РЯ) ($n = 1150$), при этом гипо- и гипертиреоз не была связан с риском развития ЗНО данных локализаций [283]. В ретроспективном исследовании Brinton с соавт. оценивали взаимосвязь между госпитализацией и амбулаторным лечением при различных состояниях и последующим развитием РЭ и РЯ. Авторами было установлено, что любое заболевание ЩЖ в анамнезе увеличивало риск развития РЭ (ОР 1,52) [153]. В отношении функционального статуса ЩЖ и риска РЯ следует отметить, что ТГ потенцируют действие гонадотропинов (фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) + лютеинизирующий гормон (ЛГ)), в отношении их способности вызывать овуляцию [239; 509]. С учетом того, что в репродуктивном периоде женщины условно каждый четвертый менструальный цикл ановуляторный, то при гипертиреозе происходит увеличение количество овуляций и соответственно большее количество повреждений мезотелия яичников, при этом прогонадотропные эффекты Т3 сильнее эффектов Т4 [126; 249].

Примечательно проспективное исследование с участием 2696 женщин (коорта Malmö Preventive Project) со средним периодом наблюдения 19,3 лет и общей мощностью исследования 51989 человеко-лет, где показано, что находящиеся в

пределах референсных значений (0,9 до 3,2 ммоль/л) базовые уровни Т3 коррелируют с риском возникновения рака молочной железы [485]. Уровень Т3 в сыворотке крови определялся в 1983–84 гг. в 1990–92 гг. в зависимости от года рождения пациенток, заболеваемость раком молочной железы определялась по данным Шведского канцеро-регистра (Swedish Cancer registry). При последующей статистической обработке данных отобранных 2185 пациенток с определенными в рамках ранее действующей в Швеции профилактической программы уровнем Т3 из 10902 участниц наблюдения (мощность исследования 52579 человеко-лет, средний период наблюдения – 24,1 год) по данным на 31 декабря 2010 года установлено, что риск возникновения рака молочной железы у пациенток с нормальноповышенными (Т3 в пределах «верхней» квартили референсных значений) составил 2,80 (95%-й ДИ от 1,26 до 6,25). Однако риск смерти от рака молочной железы при нормальноповышенном уровне Т3 достоверно различался только у женщин в постменопаузе (ОР = 3,73; 95%-й ДИ 1,69–8,22; $p < 0,001$). На основании регрессионного анализа авторами был сделан вывод, что уровень Т3 положительно коррелирует с риском смерти от рака молочной железы, но не влияет на риск смерти от других причин [487]. Продолжением данного проекта (Malmö Diet and Cancer Study) было изучение ИГХ-статуса РМЖ у пациенток с разными уровнями ТГ. Было установлено, что высокие уровни Т4св у больных РМЖ были ассоциированы с меньшим размером опухоли (≤ 20 мм, ОР = 1,54; 95%-й ДИ 1,06 – 2,0) большим удельным весом ER-позитивных ($> 10\%$; ОР = 1,54; 95%-й ДИ 1,13–2,10), PR-позитивных ($> 10\%$; ОР = 1,45; 95%-й ДИ 1,00–2,12) изоформ, высокой дифференцировкой опухоли (grade I; ОР = 1,70; 95%-й ДИ 1,07–2,69) и низкой экспрессией циклина D1 ($> 10\%$; ОР = 1,44; 95%-й ДИ 1,04–2,01). Однако анализ выживаемости в данном исследовании не был проведен [151]. Интересно, что в дальнейшем исследовании Brandt J. с соавт. удалось идентифицировать однонуклеотидный полиморфизм (rs2235544) в гене для DIO1, наличие которого было ассоциировано как с повышенным уровнем Т4св, так и с риском РМЖ. Наличие полиморфизмов в генах HCP5 (rs 3094228), KALRN (rs2010099) и RN (rs8048539) было ассоциировано со снижением риска возникновения РМЖ [150]. В датском национальном исследовании (Søgaard M. с

соавт.), выполненном сотрудниками Лейденского университета [457, 458], с включением 61873 и 80343 женщин с гипо- и гипертиреозом соответственно и медианой наблюдения 4,9 (1,8–9,5) лет для гипотиреоза и 7,4 (3,1–13,5) лет для гипертиреоза было установлено, что гипертиреоз был ассоциирован с небольшим повышением риска (OR = 1,11; 95%-й ДИ 1,07–1,16), а гипотиреоз – со снижением риска возникновения (OR = 0,94; 95%-й ДИ 0,94–1,00) РМЖ [457]. Трехцентровое (Монтеррей, Веракрус, Мехико – Мексиканские Соединённые Штаты) слепо-рандомизированное исследование по типу «случай-контроль» (Ortega-Olvera С. с соавт.), в которое были включены 682 пациента РМЖ и 731 человек в контрольной группе, продемонстрировало связь между более высоким уровнем общего Т4 в сыворотке и риском возникновения РМЖ как у женщин в пременопаузе (OR = 5,98), так и у женщин в постменопаузе (OR = 2,81), в то время как была продемонстрирована отрицательная связь между уровнем общего Т3 и РМЖ. Также представляет интерес данные о том, что индекс массы тела (ИМТ) у женщин в пременопаузе эффект высокого Т4 снижался по мере увеличения ИМТ (при ИМТ < 27,88 кг/м² OR равнялся 11,97, при ИМТ > 32,06 кг/м² OR был равен 2,23), а в постменопаузе, наоборот, увеличивался (при ИМТ < 27,88 кг/м² OR составил 2,62, при ИМТ > 32,06 кг/м² OR был равен 2,52) [391]. Huang J. с соавт. продемонстрировали, что более высокий уровень Т4св и более низкий уровень Т3 у пациентов с недавно диагностированным РМЖ в сравнении с пациентами с доброкачественными поражениями молочной железы [269]. Однако результаты последнего исследования могут продемонстрировать корреляционную связь по особенностям синтеза ТГ в момент диагностики РМЖ, а не истинную демонстрацию факторов. В частности, злокачественная опухоль (данные Hershberg А.А.) может быть связана со снижением Т3, что приводит к так называемому синдрому нетиреоидной болезни (NTIS) [256]. Однако несмотря на значительное количество эпидемиологических исследований мета-анализ Hardefeldt P. J. с соавт. 2012 года с включением 28 исследований по взаимосвязи между измененным тиреоидным статусом и РМЖ, не выявил предполагаемую связь между гипо- и гипертиреозом, однако установил, что заместительная гормонотерапия (ЗГТ) левотироксином не снижает риск возникновения РМЖ, а наличие зоба или

аутоиммунного тиреоидита (АИТ) увеличивало риск развития РМЖ: ОР = 2,2 (95%-й ДИ 1,39–3,69) и ОР = 2,92 (95%-й ДИ 2,13–4,01) [247]. Однако данное исследование не учитывало того факта, что АИТ может развиваться на фоне предшествующего ему гипертиреоза. Другой мета-анализ, выполненный Fang Y. с соавт. в 2017 году и включающий популяционные исследования по оценке дисфункции ЩЖ и риски развития РМЖ (12 исследований, n = 24.571), не выявил статистически значимой корреляции между гипотиреозом и риском возникновения РМЖ (ОР = 0,83; 95%-й ДИ 0,64–1,03; p = 0,162). Проанализировав 10 исследований, в которые вошли 21 889 случаев гипертиреоза, авторы не продемонстрировали статистически значимого более высокого риска развития РМЖ (ОР = 1,03; 95%-й ДИ 0,83–1,30; p = 0,767) у пациентов данной категории. Также кумулятивные данные 6 исследований не выявили закономерности при назначении ЗГТ в случае недостаточной функции ЩЖ и риском развития РМЖ (ОР = 0,83; 95%-й ДИ 0,57–1,21; p = 0,965) [213].

1.4.3. Влияние тиреоидного статуса на риск злокачественных новообразований других топических локализаций

В ретроспективном исследовании по типу «случай-контроль» (Сан-Франциско, США) среди больных раком поджелудочной железы (n = 532), зарегистрированном в период с 1995 по 1999 гг., в сравнении с контрольной группой (n = 1701) было продемонстрировано, что любое заболевание ЩЖ (ОР = 2,2; 95%-й ДИ 1,1–4,2), в целом, и гипертиреоз (ОР = 2,1; 95%-й ДИ 1,0–4,2) в анамнезе, в частности, увеличивает риск возникновения злокачественных новообразований ЩЖ [295, 296]. Данные 30-летнего наблюдения за женщинами (Массачусетс, США) с заболеваниями ЩЖ (n = 7338) продемонстрировали, что гипертиреоз в анамнезе в 1,2 раза (95%-й ДИ 0,8–1,4) увеличивает относительный риск смерти от злокачественного новообразования, причем относительный риск смерти от рака поджелудочной железы составил 2,6 (95%-й ДИ 1,4–4,3), от рака легких – 2,2 (95%-й ДИ 1,3–3,5) [236]. Результаты проспективного рандомизированного перекрестного исследования, выполненного в Финляндии с 1985 по 1989 гг. среди

курильщиков ($n = 29133$) в возрасте 50–59 лет, уже после диагностики злокачественных новообразований по состоянию на 2005 год по данным Национального Ракового Регистра (401 больных раком предстательной железы, 800 группа контроля) на основании выполненного при включении в исследование гормонального обследования выявило корреляционную связь между тиреоидным статусом и последующим риском возникновения рака простаты. Даже у пациентов с эутиреозом при относительно высоком уровне ТТГ (тенденции к гипотиреозу) отмечался более низкий риск возникновения рака предстательной железы, чем при низком уровне ТТГ (ТТГ $\geq 2,2$ mIU/mL vs ТТГ $< 2,2$ mIU/mL) – ОР = 0,70 (95%-й ДИ 0,51–0,97; $p = 0,03$). В данном исследовании у пациентов с лабораторно диагностированным гипотиреозом отмечался более низкий риск возникновения рака простаты, чем эутиреоидной группе пациентов (ОР = 0,48; 95%-й ДИ = 0,28–0,81; $p < 0,006$) [366].

В ёмком ретроспективном исследовании по типу «случай-контроль» Boursi В. с соавт. сравнивалось 20 990 пациентов с колоректальным раком (КРР) и 82 054 случайно подобранных пациентов без диагностированного ЗНО, было статистически рассчитано [147], что гипертиреоз (ОР 1,21), так и нелеченный гипотиреоз (ОР = 1,16) были связаны с повышенным риском развития КРР.

Таким образом, данные выполненных в других странах эпидемиологических исследований выявили корреляционную связь между тиреоидным статусом и риском возникновения ЗНО различных локализаций, однако рассчитанные риски возникновения ЗНО при гипо- гипертиреозе несколько отличались в зависимости от множества факторов, среди которых этнический состав выборки имеет определенное решающее значение. Данное обстоятельство делает актуальным проверки полученных данных на российской популяции.

1.5. Влияние тиреоидного статуса на течение злокачественного новообразования

1.5.1. Тиреоидный статус и выживаемость при злокачественном новообразовании

Несколько популяционных исследований продемонстрировали увеличение смертности от ЗНО различных локализаций при гипертиреозе и снижение данного риска при гипотиреозе, подтверждая предположение о стимулирующем росте действии гормонов ЩЖ на клетки опухоли. Brandt J. с соавт. [149] в проспективном исследовании ($n = 2152$) с медианой наблюдения в течение 11 лет среди пациентов с ДТЗ и УТЗ установили, что оба заболевания коррелировали с повышенной смертностью от всех причин в сравнении с группой сравнения (без гипертиреоза), а повышенная смертность от ЗНО была продемонстрирована для УТЗ ($OR = 1,36$; $p < 0,05$). В ретроспективном популяционном исследовании в виде анкетирования, проведенном Journy N. M. Y. с соавт. с включением 75 076 женщин, не было выявлено связи между общей смертностью от ЗНО и измененным тиреоидным статусом (гипер- или гипотиреозом). Однако расчетный ОР смерти от РМЖ в возрастной когорте 60 лет и старше был в два раза повышен у пациентов с гипертиреозом ($OR = 2,04$; $p < 0,05$). Также установлено, что женщины с гипертиреозом, получавшие лечение радиоактивным йодом, имели повышенный риск смерти от РЯ по сравнению с женщинами без заболеваний ЩЖ ($OR = 5,32$; $p < 0,05$), основываясь на очень небольшом числе случаев [280]. Lechner M. G. с соавт. [312] провели ретроспективное когортное исследование с включением 538 пациентов с солидными ЗНО различных топических локализаций (почечно-клеточный рак, гастроинтестинальная стромальная опухоль (GIST), гепатоцеллюлярный рак (ГЦР), нейроэндокринные опухоли, опухоли центральной нервной системы (ЦНС) и др.), которых лечили различными ингибиторами тирозинкиназы. В данном исследовании терапия ингибиторами тирозин-киназы приводила к развитию АИТ с последующим нарушением функции ЩЖ: у 13% пациентов развился субклинический гипотиреоз, а у 27% – гипотиреоз с клиническими проявлениями. Пациенты с гипотиреозом имели значительно более высокие показатели ОВ (средняя ОВ 1005 дней при

субклиническом гипотиреозе, 1643 дня при гипотиреозе в сравнении с 685 днями у пациентов с эутиреозом, $p < 0,0001$). В ретроспективной когортном исследовании у пациентов с гипертиреозом, получавших радиоактивный йод, Franklyn J. A. с соавт. [221] установили, что смертность от ЗНО всех локализаций после лечения была снижена (стандартизированное отношение смертности (SMR) 0,9; $p = 0,02$), при этом более низкая смертность была значимой только для НМРЛ (SMR 0,78; $p = 0,03$), в то время как для КРР и РЦЖ было продемонстрировано увеличение абсолютного риска смертности. Противоположные результаты были продемонстрированы в популяционном исследовании, в котором 115746 пациентов наблюдались в течение 10 лет для оценки смертности от ЗНО [490]. После корректировки у пациентов с биохимически подтвержденным субклиническим гипотиреозом (1,6%) при включении в исследование был более высокий риск смерти ЗНО (ОР 1,51; $p < 0,05$), а также повышенный риск сарком костей, рака кожи и РМЖ (ОР = 2,79; $p < 0,05$). Корейское проспективное исследование ($n = 212456$) Zhang с соавт. [535] с медианой наблюдения длительностью 4,3 года была выявлена обратная корреляционная связь между Т4св и смертностью от всех причин (ОР = 0,77; $P = 0,01$), между Т3св и риском смерти от ЗНО (ОР = 0,62; $p = 0,001$), при этом уровни ТТГ не коррелировали с исходом заболевания. Данное несоответствие может быть частично связано с большой долей ЗНО ЖКТ в обоих исследованиях ($> 45\%$ случаев смерти от рака), распространенность которых описано при гипотиреозе в азиатских популяциях.

В 1964 году Humphrey и Swerdlow были одними из первых, кто продемонстрировал влияние заболеваний ЩЖ на исходы РМЖ [270]. В данном исследовании 5-летняя выживаемость 14 пациентов, перенесших тиреоидэктомию по поводу нетоксического зоба, была значительно дольше, чем у девяти пациентов, перенесших тиреоидэктомию по поводу гипертиреоза (71 vs 22%, $p < 0,05$). В другом исследовании, анализируя 462 случаев РМЖ, [370] было установлено, что пациенты с заболеванием ЩЖ в анамнезе имели значительно более низкую выживаемость через 5 и 10 лет ($p < 0,005$), а пациенты с гипертиреозом в анамнезе имели значительно более низкую 5- и 10-летнюю выживаемость ($p < 0,01$). Исследование Сао

с соавт. с включением 28 пациентов с метастатическим РМЖ, получавших ингибитор VEGFR-2 фанитиниб [159] было установлено, что 64% пациентов имели индуцированный гипотиреоз (уровень ТТГ $> 4,94$ мМЕ/л) во время лечения, при этом кумулятивные показатели ВВП были выше у данных пациентов по сравнению с пациентами с нормальным уровнем ТТГ (107 vs 53 дней, соответственно, $p = 0,002$).

Несколько десятилетий назад Hercbergs A.A. и Leith J.T. сообщили о случае полного регресса метастатического НМРЛ у 69-летнего мужчины после развития гипотиреоза и микседематозной комы [254]. В более позднем ретроспективном исследовании по типу «случай-контроль» Hercbergs A.A. с соавт. [255] сравнили 85 больных НМРЛ с гипотиреозом с таким же количеством эутиреоидных больных. Было установлено, что пациенты с гипотиреозом были старше при постановке диагноза (средний возраст 73 vs 64 лет, $p = 0,0006$) и имели более лучшие показатели ОВ (стадии 1–4: 14,5 vs 11,1 мес., $p = 0,014$; стадия 4: 11 vs 5 мес., $p = 0,0018$). В исследовании [393] 51 пациента с НМРЛ, получавших ингибитор PD-1 (пембролизумаб), у 21% пациентов развился гипотиреоз, требующий ЗГТ левотироксином, а у 80% – положительные антитиреоидные антитела. при этом была значительно выше у пациентов, у которых развилась дисфункция ЩЖ: средние значения ОВ 40 vs 14 мес.; ОР = 0,29, $p = 0,04$).

Minlikeeva A.N. с соавт., используя коллективные данные из 11 исследований ($n = 5822$), включая информацию о статусе гормонов ЩЖ у больных РЯ [360] установили, что повышенный риск смерти от ЗНО был у пациентов с гипертиреозом в анамнезе в течение 5 лет, предшествующих диагностике ЗНО (ОР = 1,94; $p = 0,01$). С другой стороны, гипотиреоз коррелировал со снижением риска смерти от ЗНО (ОР = 1,16; $p = 0,01$). Длительность гипотиреоза или ЗГТ ТГ не оказывали влияние на показатели ОВ.

В исследовании, проведенном Pinter M. с соавт. на пациентах с ГЦР, не получавших хирургического лечения [408], повышение ОВ отмечалось при более низком уровне ТТГ ($\leq 1,7$ vs $> 1,7$ мкЕ / мл, медиана ОВ 12,3 vs 7,3 месяца; $p = 0,003$) и более низкий свободный Т4 ($\leq 1,66$ против $> 1,66$) нг / дл, медиана ОВ – 10,6 vs 3,3 месяца; $p = 0,007$). В исследовании Zhang Y. с соавт. [535] уровень Т3св и Т4св имели обратную корреляцию со смертностью от ГЦР. Эти результаты

подтверждают стимулирующий эффект гипотиреоза при ГЦР, который может быть связан с активацией рецептора ТТГ или, что более правдоподобно с иммуномодулирующим эффектом.

Противоположные результаты были получены Reddy A. с соавт. в исследовании по типу «случай-контроль» [170] уровни ТТГ и Т4св были рассчитаны для 123 пациентов с прогрессирующим ГЦР, получавших сорафениб или ХТ. Высокий уровень ТТГ и Т4св до начала лечения был ассоциирован с увеличением периода до прогрессирования опухоли (ОШ = 0,478; $p = 0,008$) и лучшими результатами ОВ, особенно в случае проведения ХТ (ОШ = 0,44; $p = 0,006$). И наоборот, высокий исходный уровень ТТГ без высокого уровня Т4св был связан периода со снижением периода до прогрессирования опухоли (ОШ = 2,03; $p = 0,039$) и ухудшением показанием ОВ (ОШ = 3,0; $p = 0,007$), если проводилась терапия сорафенибом. Данное исследование ставит под сомнение практику определения уровня ТТГ как основного показателя определения тиреоидного статуса – функционального состояния ЩЖ, однако в данном исследовании состояние ЩЖ по другим параметрам не проводилась.

1.5.2. Влияние заместительной гормонотерапии триглицеридами на выживаемость при злокачественном новообразовании

ЗГТ синтетическими аналогами ТГ является наиболее частым вариантом лечения недостаточности эндокринной функции, однако в отношении риска ЗНО можно предположить, что восстановление уровня ТГ в периферических тканях может приводить к нивелированию эффектов субклинического гипотиреоза в отношении снижения рисков возникновения ЗНО [188; 526]. В емком исследовании ($n = 5505$), выполненном Kapdi C. C. и Wolfe J. N., среди направленных в маммографическое исследование женщин проводилось анкетирование относительно заболеваний ЩЖ и использования ЗГТ левотироксином [284]. Из данной когорты 635 пациентов использовали препараты ЩЖ в качестве ЗГТ, при этом у женщин, получающих йодотиронины, заболеваемость РМЖ была значительно выше по сравнению с женщинами без заболеваний ЩЖ или некомпенсированным гипотиреозом

(12,13 vs 6,2%, $p < 0,005$), при этом наиболее значимые различия имели место у пациентов, принимающих препараты ЩЖ в течение 15 лет и более (19 vs 6,2%, $p < 0,005$), и у нерожавших, принимающих препараты ЩЖ в течение 5 лет и более (20 vs 9,2%, $p < 0,025$). Еще в 1976 году авторами было высказано предположение о взаимосвязи между длительной ЗГТ недостаточности ЩЖ и риском возникновения ЗНО. В проспективном когортном исследовании Kuijrens J. L. с соавт. ($n = 2738$, Нидерланды) среди женщин в постменопаузе, которые прошли скринирование на ЗНО, на уровне гормонов ЩЖ, антитиреоидные антитела (АТ) и впоследствии проспективно наблюдались в течение не менее 9 лет [303], новые случаи РМЖ были ассоциированы, в том числе, и с применением ЗГТ синтетическими аналогами ТГ до включения в исследование ($OR = 3,2$; 95%-й ДИ 1,0–10,7). Выполненный Angelousi A. G. с соавт. в 2012 году мета-анализ 12 исследований продемонстрировал, что ЗГТ ТГ в случае гипотиреоза не снижает риск возникновения ЗНО ($OR = 0,99$; 95%-й ДИ 0,73–1,35; $p = 0,672$) [118]. Также выполненный китайскими исследователями мета-анализ 2017 года, включающий 13 исследований емкостью 24808 наблюдений, при анализе 6 исследований, оценивающих взаимосвязь между ЗГТ аналогами гормонов ЩЖ и риском развития РМЖ, не выявил статистической корреляции ($OR = 0,83$; 95%-й ДИ 0,57–1,21; $p = 0,965$) [213]. Sarosiek K. с соавт. выполнили ретроспективный анализ семилетнего наблюдения за 504 больными с раком поджелудочной железы (РПодЖ) в течение 7 лет наблюдения, которые перенесли операцию Уиппла или дистальную панкреатэктомию со спленэктомией. Из данной когорты у 14,1% пациентов отмечался гипотиреоз, при этом пациенты, принимающие экзогенные ТГ в качестве ЗГТ по сравнению с пациентами с эутиреозом, чаще имели перинеуральную инвазию ($OШ = 3,38$; $p = 0,012$), больший размер первичной опухоли (Т3-Т4, $OR = 2,1$; $p = 0,045$), более частое местное распространения ($OR = 2,05$; $p = 0,018$) и имеют более неблагоприятную прогностическую стадию (2В-3, $OR = 1,89$; $p = 0,037$). Однако не было никакой разницы в показателях ОВ между обеими группами [435]. В популяционном контрольном исследовании, проведенном в северной части Израиля Rennert G. с соавт. при анализе 2648 случаев КРР в сравнении с 2566 условно здоровых пациентов [420] на

основании только анкетирования установили, что применение левотироксина в качестве ЗГТ в течение как минимум 5 лет было ассоциировано с достоверным снижением риска КРР (ОР = 0,59; $p = 0,001$). Следует отметить, что это исследование имело достаточно много ограничений и статистических погрешностей. В другом крупном популяционном исследовании, выполненном Boursi В. с соавт., проводилось сравнение 20990 пациентов с КРР с 82054 подобранными пациентами из базы данных [147]. Риск КРР у пациентов с дисфункцией ЩЖ, при которой использовались ЗГТ ТГ в течение более 5 лет коррелировало с незначительным снижением риском возникновения КРР: ОШ = 0,88 ($p = 0,03$) для ЗГТ, используемой в течение 5–10 лет, и 0,68 ($p < 0,001$) для ЗГТ, в течение более 10 лет. Однако следует отметить, что в двух вышеуказанных исследованиях ЗГТ ТГ была ассоциирована исключительно с гипотиреозом и авторами сделано предположение о превентивной роли недостаточности ЩЖ в профилактике КРР. Friedman G. D. с соавт. [226] выполнили емкое эпидемиологическое сравнение по типу «случай-контроль» среди пациентов с раком толстой кишки ($n = 12207$) и раком прямой кишки/ ректосигмоидного отдела ($n = 4729$), основываясь на реестре ЗНО и получении записи данных о выдаче рецептов на химические аналоги йодотиронинов в амбулаторных аптеках. Каждому пациенту соответствовали до 50 условно здоровых (неонкологических) пациентов. Риск рака прямой кишки был более чем на 30% ниже у мужчин, которые принимали левотироксин в течение более 5 лет, по сравнению с другими пациентами (ОШ = 0,66; $p = 0,03$). Риск возникновения рака толстой кишки был достоверно ниже.

1.5.3. Влияние индуцированного гипотиреоза и гипотироксинемии на исходы рака

Существует несколько интервенционных исследований, в которых изучалось влияние химически индуцированного гипотиреоза и гипотироксинемии путем введения тиреостатиков на исходы течения ЗНО, однако с учетом отсутствия зарегистрированных показаний у тиреостатиков данные клинические исследования являются исключительно локальными (одноцентровыми) и лимитированы

существующими этическими нормами (как правило, одобрены только в качестве паллиативного лечения).

В исследовании, опубликованном в 1976 году [532], Yung Y. с соавт. сравнили результаты лечения 32 пациентов с глиобластомой, получавших комбинированное лечение (операция + лучевая терапия), при этом до начала лечения 18 пациентов получали ТЗ для индукции гипертиреоза легкой степени. Пациенты, получавшие ТЗ, имели значительно большую продолжительность медианы выживаемости (60 vs 30 нед., $p = 0,005$). Авторы предположили, что это может быть связано с радиосенсибилизирующими эффектами ТЗ.

В 2003 году Hercbergs A. A. с соавт. на небольшой выборке ($n = 22$) сообщили, что нарушения гормонообразования йодотиронинов, полученное пероральным введением пропилтиоурацила в дозе 400–600 мг в сутки у 11 больных, в сочетании со стандартным противоопухолевым лечением приводит к 3-кратному увеличению выживаемости пациентов с мультиформной глиобластомой по сравнению с больными, получающими стандартную терапию. Медиана выживаемости была значительно выше в группе с гипотиреозом (10,1 vs 3,1 мес, $p = 0,03$) [258]. В 2005 году сходное по дизайну исследование было выполнено в другом центре (Тель-Авив, Израиль) получением схожих результатов. Медиана времени до прогрессирования опухоли была значительно выше в гипотиреоидной группы (5,0 и 2,7 месяца соответственно, $p = 0,002$), а 6-месячные показатели времени без прогрессирования составили 33% и 0% в гипо- и эутиреоидной группах соответственно [331].

Ashur-Fabian O. с соавт. описали клинический случай, в котором описали пациента с первично неоперабельной глиобластомой, локализованной в области перекреста зрительного нерва, который не прошел первичное стандартное лечение с применением лучевой терапии и темозоломида [128]. Пациент постоянно получал ПТУ в дозе 600 мг в сутки, что индуцировало гипотиреоз легкой степени, в сочетании с карбоплатином в монорежиме. В двух отдельных случаях этот пациент клинически и рентгенологически ответил на лечение с длительностью периода ремиссии в течение 2,5 лет и общей выживаемостью (4,5 года).

В клиническом наблюдении Rodríguez-Molinero A. с соавт. [423] описали 2 интересных случая. В первом наблюдении отмечена пациентка 67 лет с тройным негативным РМЖ (T1N1M, Ki-67 – 50%), у которой после комплексного лечения через год диагностирован рецидив заболевания в виде билатерального метастатического поражения легкого. Заболевание быстро прогрессировало на фоне химиотерапии (I линия: паклитаксел + бевацизумаб, II линия: капецитабин + бевацизумаб), однако после назначения тиреостатика метимазола (45 мг в день) и повышенной дозы лиотиронина (L-T3: сначала 75 мкг, затем 150 мкг в сутки) привело к стабилизации заболевания и нормализации уровня онкомаркера (СА-125) в течение более 3 месяцев, при этом отмена лиотиронина произошла по причине появления мышечной дрожи. Вторая пациентка (женщина, 89 лет), описанная в этом же исследовании, с метастатическим РПодЖ с поражением легкого и наличием внутрикожных метастазов, лечилась первично по аналогичному протоколу, при этом лечение привело к временному снижению уровня онкомаркера СА19-9 и полной регрессии внутрикожных метастазов.

Еще одно исследование Hercbergs с соавт. с включением 23 пациентов с диссеминированными ЗНО терминальных стадий различных локализаций (глиобластома, РЯ, мелкоклеточный рак легкого (МРЛ), немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ), мезотелиома плевры, РПодЖ, РМЖ, рак слюнной железы, саркомы мягких тканей и др.) [253] продемонстрировало, что у пациентов с эутиреозом, при достижении гипотироксинемии с помощью перорального введения метимазола в сочетании с пероральным приемом Т3, чтобы избежать побочных эффектов гипотиреоза на фоне подавления уровня эндогенного ТТГ, одногодичная выживаемость составила 83% (19 из 23) пациентов, что превысило ожидаемую одногодичную выживаемость для данной группы пациентов на 20% на основе региональной базы данных SEER ($p < 0,01$).

Таким образом, накоплено определенное количество противоречивых данных о влиянии ТГ на клиническое течение ЗНО, что требует проверки данной гипотезы в клинических наблюдениях.

1.6. Гормонально-зависимые новообразования и их связь с заболеваниями щитовидной железы

О влиянии тиреоидного статуса на органы репродуктивной системы, взаимосвязи между тиреоидной и гонадными осями, изменении метаболизма стероидов при различных функциональных состояниях ЩЖ, особенностях периферической конверсии ТГ, имеется взаимосвязь между патологией ЩЖ и патологии органов репродуктивной системы [15; 16; 298].

Именно способность йодотиронинов активировать ER α делает данные эндогенные гормоны и их химические аналоги модуляторами активности гормонально-зависимых новообразований, где анаболические и генотоксические эффекты эстрогенов лежат в основе патогенеза опухолевого роста [163; 201; 332; 466; 472].

При гипотиреозе в условиях дефицита ТГ снижается уровень половые гормоны связывающего глобулина (ПГСГ) и возрастает уровень свободного тестостерона и эстрадиола вследствие ускорения превращения андростендиола в тестостерон и далее тестостерона в эстрадиол [58]. Также при гипотиреозе изменяется и метаболизм эстрадиола: вместо 2-гидроксилирования с образованием активных катехолэстрогенов происходит преимущественно 16-гидроксилирование с последующим образованием эстриола, который являясь наименее активной фракцией эстрогенов. Эти данные определенным образом дополняют эффекты гипотиреоза в отношении гормонально-зависимых новообразований

Экспрессия DIO1 может являться дифференциальным маркером чувствительной к эстрогенам злокачественной ткани молочной железы [207]. В некоторых экспериментальных работах было продемонстрировано, что при некоторых типах новообразований экспрессия DIO1 оказывается сниженной, утерянной или регулируемой другими компонентами, в результате чего не происходит конверсия Т4 в Т3, т. е. негеномные эффекты преобладают над геномными [188; 230; 466].

1.7. Распространенность тиреоидной патологии

Превалентность заболеваний ЩЖ продолжает оставаться на первом месте среди всех болезней относящихся к эндокринной системе органов, при этом

повсеместно отмечаются выраженные гендерные особенности, вероятно, связанные с аутоиммунитетом: женщины болеют в 5–10 раз чаще мужчин [309; 476; 501; 517]. Данное обстоятельство делает именно женский пол основным критерием, который определяет целесообразность скрининга и активного выявления тиреоидной патологии, а также в случае её выявления лечения и последующего наблюдения. Если среди причин гипотиреоза АИТ, сопровождающийся снижением функции ЩЖ, занимает первое место, то причин гипертиреоза крайне много, среди которых около 70–80% приходится на ДТЗ [142; 341; 351; 455].

Таблица 1.2 – Основные заболевания, сопровождающиеся гиперпродукцией йодотиронинов

<i>Заболевание</i>	<i>Механизм гиперпродукции тиреоидных гормонов</i>
Диффузный токсический зоб	образование «длительно стимулирующих» аутоантител к рецептору ТТГ
Токсическая аденома	Приобретенный локальный автоматизм опухоли (аденомы) ЩЖ, сопровождающийся повышенной секрецией йодотиронинов
Узловой токсический зоб	Приобретенный автоматизм ЩЖ, сопровождающийся повышенной секрецией йодотиронинов
Рак ЩЖ сопровождающийся гипертиреозом	ЗНО ЩЖ, сопровождающееся повышенной секрецией йодотиронинов
Идиопатический гипертиреоз	Повышенный синтез йодотиронинов ЩЖ
Семейный (наследственный) и спорадический неаутоиммунный гипертиреоз	Патология ассоциированная с мутация в гене, кодирующей белки рецептора ТТГ, что нарушает принцип «обратной связи» по оси «гипоталамус-гипофиз-ЩЖ»
ТТГ-секретирующая аденома гипофиза	Повышенная стимуляция ЩЖ высокими уровнями секреции ТТГ
Йод-индуцированный гипертиреоз	Повышенный синтез гормонов ЩЖ, встречающийся, как правило, после начала фортификации йодом в йододефицитных регионах. Это не исключает возможной трансформации субклинической патологии ЩЖ в клинически выраженную
Струма яичника	вариант тироксин-продуцирующей опухоли яичников, которая является морфологически сходной с тканью ЩЖ

Тиреотоксикоз определяется как клинический синдром гиперметаболизма, возникающего в результате повышения уровня Т4св или Т3св в сыворотке крови [130; 265; 300]. Термин тиреотоксикоз не является синонимом гипертиреоза, который определяется повышением уровня гормонов ЩЖ, вызванных увеличением их биосинтеза и секреции щитовидной железой [32; 192; 299]. Большинство случаев гиперпродукции йодтиронинов не идентифицированы в конкретные

нозологические формы, при этом выявление причины данных патологий доступно только в крупных мировых научных медицинских центрах [227]. В основе механизма данной гиперпродукции лежит стимуляция внутриклеточного цАМФ каскада, что приводит к усилению пролиферации и функции тиреоцитов. Любое молекулярное изменение, приводящее к конститутивной активации пути цАМФ в фолликулярных клетках ЩЖ, приведет к клональному автономному росту и функции и, в конечном итоге, к токсической аденоме [34; 35; 206]. Соматические мутации были впервые обнаружены у пациентов с токсическими аденомами в гене *GNAS1*, кодирующем альфа-субъединицу G-белка [340; 390; 468]. Аутоактивация альфа-субъединицу G-белка приводит к нарушению реакции гуанозинтрифосфат (ГТФ) до гуанозиндифосфат (ГДФ), что приводит к постоянной активации аденилатциклазы. Следует отметить, что мутации в гене *GNAS1* обнаруживаются в 35–40% соматотрофных опухолей у пациентов с акромегалией [460], а клеточный мозаицизм с мутацией в гене *GNAS1* в одном из клонов леток приводит к развитию синдрома МакКьюна – Олбрайта – Брайцева, который встречается только у девочек [516]. Соматические мутации в рецепторе ТТГ впервые были обнаружены в токсических аденомах [396], при этом к настоящему времени выявлено большое разнообразие активирующих соматических мутаций [300; 397; 399; 499]. Все мутации увеличивают базальные уровни цАМФ, но только несколько аминокислотных замен активируют каскад фосфолипазы С (PLC). Накопление инозитолтрифосфата (IP3) в ответ на стимуляцию ТТГ обычно сохраняется. Сообщаемая распространенность мутаций рецептора ТТГ в токсических аденомах варьируется в широких пределах, но не превышает 80% [395; 397; 471]. В настоящее время точно установлено, что активирующие мутации рецептора ТТГ играют доминирующую роль в патогенезе автономно функционирующих узлов ЩЖ, в то время как мутации в гене *GNAS1* встречаются намного реже [263]. По всей видимости, имеются другие соматические мутации и/или полиморфизм генов [476; 489]. Например, описаны мутации, изменяющие структуру доменов, при которых нарушаются процессы связывания рецептора с G-белками в отсутствие ТТГ [208; 400]. Дефицит йода может быть предрасполагающим фактором для развития автономно функционирующих узлов

ЩЖ [302]. Однако многими авторами рассматривается, что наследственная и приобретенная гетерогенность тиреоцитов играет ключевую роль в патогенезе автономно функционирующих узлов ЩЖ и дефицита йода служит только модулирующим фактором [197].

Вследствие многообразия патологических механизмов, а также с учетом исключения патологии ЩЖ, являющейся эндемичной в йод-дефицитных районах мира, данные некоторых исследований, в которых активно диагностированы субклиническая патология ЩЖ, ставят под сомнения данные официальной статистики по инцидентности и превалентности патологии ЩЖ в различных регионах.

Распространенность гипертиреоза среди взрослого женского населения по данным официальной статистике составляет 0,5–2,0% [135], при этом на основании данных лонгитудинальных исследований других значимых факторов относительного риска возникновения гипертиреоидного состояния за исключением гендерного (принадлежность к женскому полу) не было установлено [492, 502].

Популяционное исследование (США, Колорадо, $n = 25862$) продемонстрировало, что распространенность гипо- и гипертиреоза, имеющего клинические проявления, у лиц без ранее установленного заболевания ЩЖ составило 0,4 и 0,1% соответственно, а субклинического гипо- и гипертиреоза – 9,0 и 2,2% соответственно. При анализе данных исследования с официальной статистикой было установлено, что каждому случаю диагностированного гипотиреоза приходится 20 случаев субклинического, а на один диагностированный случай гипертиреоза приходится 15 случаев субклинического [158]. Данные исследования проспективного исследования NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey, США, $n = 17353$) установило, что распространенность гипотиреоза в общей популяции составило 4,6% (0,3% манифестного и 4,3% субклинического), распространенность гипертиреоза составила 1,3% (0,5% манифестного и 0,7% субклинического) [262].

В Датском исследовании (Knudsen N. с соавт., Копенгаген, $n = 2656$) распространенность гипертиреоза до исследования составила 1,4%, тогда как после исследования – 3,3% [294]. В Японском (Kasagi K. с соавт., Киото, $n = 1828$) распространенность манифестного гипертиреоза составила 0,7%, субклинического – 2,1%

[285]. Данные исследования TEARS (The Thyroid Epidemiology, Audit and Research Study, Шотландия, Великобритания) продемонстрировали, что частота новых случаев гипертиреоза/тиреотоксикоза увеличивается, в основном, только среди женщин за счет роста распространенности ДТЗ [219; 315].

Таким образом, по имеющимся в литературе данным общая распространенность субклинического гипертиреоза, не считая незарегистрированных случаев манифестного тиреотоксикоза, распространенность которого по минимальным подсчетам в 1,5–2,0 раза превышает официальную статистику, варьирует от 1,0% до 9,7% в зависимости от региона, при этом она наиболее высока среди лиц старше 50 лет. Среди факторов риска можно безоговорочно определить женский пол, так как женщины в 5–10 раз чаще болеют аутоиммунными заболеваниями [142, 292, 500].

Таким образом, по данным научной литературы распространенность как манифестного, так и субклинического гипертиреоза характеризуется достаточно высокими показателями, при этом взрослое женское население болеет данной патологией на порядок чаще мужчин. Эти данные определяют актуальность исследования влияния «естественного» и измененного тиреоидного статуса на течение и риск возникновения ЗНО у женщин как у целевой группы, на которой будут применимы варианты реализации методов профилактики новообразований.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн и объем экспериментальных исследований

2.1.1. Экспериментальные модели канцерогенеза

Экспериментальная часть исследования проведена в соответствии с Руководством по экспериментальному (доклиническому) [91] изучению новых фармакологических веществ и общепринятыми методиками [48; 49; 50; 82; 94; 100; 104; 111; 121] для оценки действия изучаемых субстанций на «естественное течение» экспериментальных опухолей, а также с использованием модели инбредных животных, что позволяло определять частоту возникновения опухолей в зависимости от вида воздействия, и химически индуцированного канцерогенеза, позволяющего определять влияние изучаемых факторов на экзогенное и эндогенное канцерозовоздействие.

Таблица 2.1 – 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 к раку 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

2.1.2. Фармакологические субстанции

Фармакологические субстанции, используемые для индукции измененного тиреоидного статуса (гипер- и гипотиреоза) и стимуляции канцерогенеза представлены в Таблице 2.2.

2.1.3. Лабораторные животные и их содержание

1. Место и время проведения исследования

Экспериментальное исследование выполнено в вивариях ФГБВОУ ВО

«Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Минобороны России, ФГБВОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России и ФГБВОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России. Все серии экспериментальных исследований выполнены на лабораторных животных: инбредных мышах линии СЗН-А, беспородных крысах, беспородных мышах, – поставляемых одним питомником (ФГУП «Питомник лабораторных животных «Рапполово»; Рапполово, Ленинградская область). Число лабораторных животных определялось рассчитанным количеством, необходимым для проверки статистической гипотезы. Распределение животных на группы после окончания карантинного периода выполнялось с помощью метода рандомизации.

Таблица 2.2 – Фармакологические субстанции, используемые в экспериментальных исследованиях

<i>Наименование субстанции</i>	<i>Международное непатентованное название</i>	<i>Фирма-производитель</i>	<i>Страна-производитель (город)</i>
Йодотиронины			
L-тироксин	2-амино-3-[4-(4-гидрокси-3,5-дийодфенокси)-3,5-дийодфенил] 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-дийодфенил] 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, г. 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

2. Карантин лабораторных животных

Продолжительность карантина для всех животных перед началом эксперимента составляла не менее 14 дней. В течение карантинного периода проводился ежедневный осмотр каждого животного (поведение и общее состояние) не менее двух раз в день. Животные, имеющие отклонения или с подозрениями на них, были исключены из исследования в течение карантинного периода.

3. Содержание лабораторных животных

Вольеры с лабораторными животными не более 4–6 особей в каждом в зависимости от размера вольера были размещены в отдельных комнатах. Температура воздуха поддерживалась в пределах 19–25 °С вне зависимости от времени года, относительная влажность – в диапазоне 50–70%. Световой режим соответствовал равному распределению в течение суток: 12 час – свет, 12 час – темнота. Регистрация температуры и влажности воздуха производилась ежедневно лаборантом, температурные показатели заносились в журнал, закрепленный за каждым помещением. При изменении погодных условий воздухообмен контролировался в помещении с помощью анемометра и путем измерения содержания в воздухе углекислого газа и аммиака. Был установлен режим проветривания, обеспечивающий около 15 объемов помещения в час, концентрацию CO₂ не более 0,15 объемных %, аммиака – не более 0,001 мг/л. 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 и подтвержденной в Страсбурге 15.06.2006) [328].

4. Наблюдение за лабораторными животными

После окончания карантинного периода с началом эксперимента каждое лабораторное животное также осматривалось в течение всего периода исследования с кратностью, запланированной дизайном каждого эксперимента. Лабораторные животные, содержащиеся в одном вольере, для идентификации каждого из них были по-разному промаркированы бриллиантовым зеленым

(фломастер с 1%-м раствором бриллиантового зеленого «Леккер-БЗ»). Осмотр состоял из оценки общего поведения и оценки общего состояния животных. В дни введения лекарственного препарата осмотр дополнительно проводился до инъекции препарата в установленное время и примерно через 2 часа после инъекции. Все данные и результаты осмотра обязательно вносились в лабораторные карты и на каждое животное также заполнялась индивидуальная карта наблюдения. Взвешивание лабораторных животных происходило ежедневно перед введением лекарственного препарата. Для взвешивания животных использованы электронные весы AND NT-500 с пределом взвешивания 500 г и точностью взвешивания $\pm 0,1$ г. При выполнении инвазивных процедур (например, инъекция канцерогена) в качестве средства для общей анестезии использовался препарат Золетил[®] (производитель «Virbac Sante Animale», Франция), содержащий тилетамин гидрохлорид и золазепам гидрохлорид, при этом необходимое количество раствора данного препарата, смешанное с равным количеством физиологического раствора, вводилось внутривенно с помощью инъекционной иглы длиной 4–8 мм и диаметром 0,30–0,33 мм. Эвтаназия животных, выживших, если это было предусмотрено планируемым дизайном эксперимента, после экспериментального наблюдения, производилась методом декапитации, при этом во время декапитации проводился забор крови из центральных сосудов для контроля уровня ТТГ. Прирост массы тела оценивали не реже 1 раза в 2 дня. Результаты осмотра заносятся в лабораторные карты, при этом на каждое лабораторное животное заполнялась индивидуальная карта наблюдения.

5. Инбредные мыши линии СЗН-А

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. Возраст лабораторных животных в начале эксперимента составил 40 ± 15 сут., начальная масса 18–22 г.

6. Беспородные мыши

Для изучения влияния медикаментозно измененного тиреоидного статуса на течение перевиваемой асцитной опухоли Эрлиха использовались половозрелые самки беспородных мышей, так как, во-первых, динамика роста асцитной опухоли Эрлиха может иметь определенные видоспецифичные особенности и, во-вторых, кинетика развития опухоли малоизучена на других линиях мышей. Возраст лабораторных животных в начале эксперимента составил 45 ± 12 сут., начальная масса 18–24 г.

7. Беспородные крысы

Для изучения влияния медикаментозно измененного тиреоидного статуса на частоту возникновения и течение химически индуцированных опухолей молочной железы и толстой кишки и на течение перевиваемой опухоли РЯ были использованы беспородные крысы в возрасте 40 ± 10 дней с начальной массой тела 180–250 г, содержащихся в стандартных условиях вивария.

2.1.4. Перевиваемые культуры опухолевых клеток

Опухолевые культуры клеток получены из ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (пос. Песочный, Санкт-Петербург). Использовался известный штамм РЯ, ранее полученный из РОНЦ им. Н.Н. Блохина, и опухоль Эрлиха. Опухолевые культуры хранились и транспортировались при температуре $(-70)^\circ\text{C}$ – $(-90)^\circ\text{C}$. Перенос опухолевых клеток для их активации при подготовке каждого эксперимента проводился на нескольких, в среднем, 4–6 «транспортных» лабораторных животных.

2.1.5. Модель перевиваемого рака (асцитная опухоль)

В исследовании использовались штамм РЯ, который перевивался внутрибрюшинно беспородным крысам, и асцитная опухоль Эрлиха, внутрибрюшинно перевиваемая беспородным мышам. Культура опухолевых клеток, хранящаяся при температуре жидкого азота, после стандартного размораживания разводилась в стерильном растворе Хенкса до концентрации

$1,0 \times 10^7$ клеток/0,5 мл. После внутрибрюшной перевивки опухоли «транспортным» лабораторным животным после развития канцероматозного асцита, что клинически проявлялось визуально определяемым увеличением живота лабораторного животного и, как правило, происходило на 9–10-й день после внутрибрюшинного введения содержащего опухолевые клетки раствора, от одного лабораторного животного, введенного в наркотический сон, производился забор асцитической жидкости. Перед выполнением забора асцитической жидкости кожу абдоминальной области лабораторного животного обрабатывали салфеткой, смоченной 70° раствором этилового спирта, далее иглой длиной 4–8 мм и диаметром 0,33–0,36 мм осторожно пунктировали кожу и брюшную стенку, после чего в шприц набирали необходимое количество асцитической жидкости: до 5,0 мл от мышей и до 10,0 мл от беспородных крыс. Все инъекции производились только стерильными одноразовыми шприцами. Асцитическую жидкость, содержащую необходимое для развития перитонеального карциноматоза число опухолевых клеток, разводили в стерильном растворе Хенкса или стерильном растворе Рингера в соотношении 1 : 4 и помещали в центрифужную пробирку, которую закрывали крышкой, после чего помещали в центрифугу лабораторную ОПН-8 и центрифугировали в течение 3–5 минут со скоростью 1500 оборотов в минуту. После центрифугирования сливали надосадочную жидкость, а к осадку добавляли стерильный раствор Рингера в соотношении 1 : 3. Данное центрифугирование-ресуспензирование повторяли 3 раза, в результате чего получали отмытую суспензию опухолевых клеток. Подсчет опухолевых клеток проводили в камере Горяева. Разведение суспензии выполнялось до концентрации 1×10^7 клеток/0,5 мл для перевиваемой культуры РЯ и 15×10^6 клеток/1,0 мл для асцитной карциномы Эрлиха. Затем необходимый объем суспензии опухолевых клеток перевивали здоровым лабораторным животным, для чего кожу абдоминальной области в месте предполагаемой инъекции обрабатывали 5%-м спиртовым раствором йода, иглой длиной 4–8 мм и диаметром 0,25–0,30 мм осторожно прокалывали кожу и брюшную стенку и вводили внутрибрюшинно сосчитанный ранее объем разведения. Объем суспензии

асцитной карциномы Эрлиха для беспородных мышей составил 0,2 мл (расчетное содержание опухолевых клеток – 3×10^6). Объем суспензии культуры клеток перевиваемого РЯ для беспородных крыс составил 0,5 мл (расчетное содержание опухолевых клеток – 1×10^7). В день перевивки опухоли производилась рандомизация животных на группы исследования, и также этот день считался днем окончания пассажа и являлся днем исследования «0» и днем начала эксперимента.

Таблица 2.3 – 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

2.1.6. Моделирование химически индуцированного канцерогенеза

В качестве индуктора канцерогенеза (канцерогена) использовался раствор N-нитрозо-N-метилмочевины (НММ), которая изначально в виде субстанции (белого порошка) была предоставлена ФГБУН «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства» (директор – д. м. н. Иванов М. Б.).

1. Химически индуцированный канцерогенез толстой кишки

Для проведения химически индуцированного канцерогенеза толстой кишки выполнялись интравектальные инстилляции 4 мг МНМ, растворенной в 0,5 мл физиологического раствора. Кратность введения канцерогена составляла 1 раз в 7 суток, суммарное количество инстилляций составило четыре введения. Глубина введения атравматического ректального зонда составила 3–4 см от ануса у беспородных крыс.

2. Химически индуцированный канцерогенез молочной железы

Для проведения химически индуцированного канцерогенеза молочной железы у беспородных крыс выполнялись однократные интрамаммарные инъекции в 4 каудальные молочные железы в объеме 1,0 мг МНМ, растворенной в

0,1–0,2 мл физиологического раствора, в каждую молочную железу. Через 10 дней от первого введения канцерогена выполнялось ретромаммарное введение такого же количества канцерогена инъекционным способом. Инъекции выполнялись инсулиновым шприцем с иглой длиной 4–6 мм и диаметром 0,23 мм.

2.1.7. Индукция медикаментозно измененного тиреоидного статуса

После разделения лабораторных животных на экспериментальные группы индукция гипертиреоза обеспечивалась введением йодотиронинов, индукция гипотиреоза – введением тиреостатиков. После взвешивания лабораторных животных необходимое количество исследуемой субстанции растворялось в 2,0 мл и 1,0 мл индифферентного пищевого желатинового геля (Henan Boom Gelatin Co., Ltd, КНР) крысам и мышам соответственно и вводилось соответствующей особи через атравматичный желудочный зонд. С целью создания одинакового стрессового фактора и исключения стрессового влияния лабораторные животные группы сравнения также получали одинаковое количество геля внутрижелудочно через зонд.

С учетом длительности экспериментального исследования на самках мышей линии СЗН-А (не менее 44 недель с учетом карантинного периода) на основании ранее изученных методов индукция гипо- и гипертиреоза обеспечивалась путем замены воды в автопоилке лабораторных животных на соответствующий раствор йодотиронина (L-тироксин или трийодтиронина) или тиреостатика (пропилтиоурацил или тирозол) в необходимой концентрации. Животные имели свободный доступ к поилке и потребляли исследуемый раствор *ad libidum*. Не реже одного раза в двое суток производился замер выпитой жидкости и после взвешивания содержащихся вместе лабораторных животных вычислялось среднее количество потребленной субстанции на 100 г массы лабораторного животного в сутки. В экспериментальном наблюдении, изучающем дифференциальные эффекты L-тироксина или трийодтиронина, в котором лабораторные животные одновременно получили пропилтиоурацил в поилке, введение изучаемых йодотиронинов производился внутрибрюшинно иглой диаметром, при этом

препараты вводились растворёнными в необходимом количестве физиологического раствора. Инъекция производилась в левой нижней абдоминальной области после обработки места инъекции спиртовым раствором иглой длиной 4 мм и диаметром 0,20 мм.

1. Индукция медикаментозного гипотиреоза

В каждом из экспериментов лабораторным животным гипотиреодной группы была воспроизведена модель индуцированного гипотиреоза [114; 141; 289; 505] путем введения исследуемого вещества: пропилтиоурацил 0,1–2,0±0,15 мг на 100 г массы животного 1 раз в сутки или тиамазол в дозе 0,5–5,0±0,15 мг на 100 г массы животного 1 раз в сутки.

Таблица 2.4 – Методика моделирования экспериментального гипотиреоза при зондовом введении тиреостатика

<i>Наименование тиреостатика</i>	<i>Степень экспериментального гипотиреоза</i>	<i>Количество субстанции, мг/на 100 г массы животного/сутки</i>	<i>Введение исследуемых веществ</i>
Пропилтио-урацил	легкая	0,1–0,5	1 раз в сутки
	средняя	0,75–1,0	1 раз в сутки
	тяжелая	2,0	1 раз в сутки
Мерказолил	легкая	0,5–1,0	1 раз в сутки
	средняя	2,0–3,0	1 раз в сутки
	тяжелая	4,0–5,0	1 раз в сутки

В эксперименте на самках мышей линии СЗН-А вода в поилке была заменена на соответствующий раствор тиреостатика в необходимой концентрации, к которому лабораторные животные имели доступ *ad libidum*.

Таблица 2.5 – Методика моделирования экспериментального гипотиреоза путем замены воды в поилке на раствор исследуемого препарата

<i>Наименование тиреостатика</i>	<i>Степень экспериментального гипотиреоза</i>	<i>Концентрация раствора в поилке, %</i>
Пропилтиоурацил	легкая	0,01–0,05
	средняя	0,1–0,3
	тяжелая	0,5
Мерказолил	легкая	0,01
	средняя	0,025–0,05
	тяжелая	0,1

2. Индукция медикаментозного гипертиреоза (тиреотоксикоза)

В каждом из экспериментов лабораторным животным гипертиреодной

группы была воспроизведена модель индуцированного лекарственного гипертиреоза [127; 221; 287; 333] путем зондового введения или внутрибрюшинного исследуемого вещества: L-тироксин или трийодтиронин в дозе 50–300±20 мкг на 100 г массы тела животного 1 раз в сутки.

Таблица 2.6 – Методика моделирования экспериментального гипотиреоза при зондовом или парентеральном введении исследуемых препаратов

<i>Наименование йодотиронина</i>	<i>Степень экспериментального гипотиреоза</i>	<i>Количество субстанции, мкг/на 100 г массы животного/сутки</i>	<i>Введение исследуемых веществ</i>
L-тироксин	легкая	0,1–0,5	1 раз в сутки
	средняя	0,75–1,0	1 раз в сутки
	тяжелая	2,0	1 раз в сутки
Трийодтиронин	легкая	50–100	1 раз в сутки
	средняя	50–75	2 раза в сутки
	тяжелая	100–200	1 раз в сутки
	легкая	100–150	2 раза в сутки
	средняя	250–300	1 раз в сутки
		175–200	2 раза в сутки

В эксперименте на самках мышей линии СЗН-А вода в поилке была заменена на соответствующий раствор тирокина в необходимой концентрации, к которому лабораторные животные имели доступ *ad libidum*. Отработанных методик и ранее выполненных научных работ, в которых для индукции гипертиреоза использовался раствор лиотиронина, не имеется.

Таблица 2.7 – Методика моделирования экспериментального тиреотоксикоза путем замены воды в поилке на раствор исследуемого препарата

<i>Наименование тиреостатика</i>	<i>Степень экспериментального гипотиреоза</i>	<i>Концентрация раствора в поилке, %</i>
L-тироксин	легкая	0,01–0,05
	средняя	0,1–0,3
	тяжелая	0,5

3. Определение уровня тиреоидных гормонов у лабораторных животных

В качестве лабораторного контроля за эффектами вводимых субстанций в момент выведения лабораторного животного из эксперимента при декапитации производился забор крови в стерильные пробирки, после чего их центрифугировали. После разделения содержимого пробирки на фракции верхнюю часть центрифугата (плазма) с помощью одноразовой пробирки переносили в

стерильную микропробирку Эппендорфа на 2,5 мл. Далее методом твердофазного ИФА с помощью стандартных наборов производства ЗАО «НВО Иммунотех» (г. Москва) для исследования Т4св (ИммуноФА-свТ₄), Т3св (ИммуноФА-свТ₃) и ТТГ (ИммуноФА-ТТГ) определяли уровни исследуемых гормонов.

2.1.8. Оценка результатов экспериментального исследования

В каждой серии экспериментов наличие злокачественного новообразования было подтверждено морфологически по стандартной методике.

1. 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.

2. Течение опухолевого процесса на модели перевиваемой опухоли

Кривая роста асцитной опухоли включает 3 условных периода: латентный период (лаг-фаза), период логарифмического увеличения числа опухолевых клеток (лог-фаза) и терминальный период, за которым следует биологическая гибель организма. Так как в рамках данной модели канцерогенеза клинического проявления вышеуказанной фазности не определяется, поэтому анализ течения опухолевого процесса на примере асцитной опухоли проводилась на основании следующих показателей:

- 1) оценки накопления асцита и/или изменения массы тела;
- 2) оценки продолжительности жизни животных;
- 3) удельного веса увеличения продолжительности жизни 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 [137]. УПЖ в относительных величинах ($\pm\%$) рассчитывали по следующей формуле:

$$\text{УПЖ} = \frac{(\text{СПЖ}_0 - \text{СПЖ}_c) \text{ или } (\text{МПЖ}_0 - \text{СПЖ}_c)}{\text{СПЖ}_c \text{ или } \text{МПЖ}_c \text{ соответственно}}, \quad (2.1)$$

где СПЖ₀ – средняя продолжительность жизни крыс опытной группы;
 МПЖ₀ – медиана продолжительности жизни крыс опытной группы;
 СПЖ_с – средняя продолжительность жизни крыс группы сравнения;
 МПЖ_с – медиана продолжительности жизни крыс группы сравнения.

2.1.9. Статистическая обработка данных эксперимента

В каждом анализируемом эксперименте лабораторные животные принадлежали к одному виду, одной линии, имели сходную массу тела и возраст, не имели гендерных различий. Статистическая обработка результатов выполнялось в соответствии с Методическими рекомендациями по статистической обработке результатов доклинических исследований лекарственных средств и другими апробированными методиками [83; 64; 48; 69; 121]. 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 компенсации ошибок применялась специальная поправка Йейтса (поправкой на непрерывность, равная $1/(2 \times n)$), которая вычиталась из большей и прибавлялась к меньшей доле.

С учетом этой поправки величина критерия определяется формулой:

$$t = (\varphi_1 - \varphi_2) \sqrt{\frac{n_1 n_2}{n_1 + n_2}}, \quad (2.2)$$

где φ – угловая трансформация частоты, задаваемая формулой;
 n – размер выборки.

Также 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.

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 Гринвуда (2.3) с последующим определением границ доверительного интервала

$$\sigma_s(t) = S(t) \sqrt{\sum \frac{dti}{nti(nti - dti)}}, \quad (2.3)$$

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 Мантела – 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 Гехана – Бреслоу – Вилкоксона), при котором анализируется продолжительность жизни каждого лабораторного животного из одной

группы сравнивают с каждым из другой группы.

2.2. Методы обследования пациентов, включенных в исследование

Все пациенты, включенные в исследование, проходили стандартное обследование и лечение согласно действующим Стандартам, Порядкам оказания медицинской помощи, а также действующим Клиническим рекомендациям. Все пациенты, принятые в исследование, находились на консультативном приеме по определению дальнейшей тактики лечения и/или альтернативной консультации онкологом до начала лечения ЗНО, в процессе и/или в случае рецидивной болезни. В связи с вышеуказанным пациенты включались в исследование ретроспективно и проспективно.

Ретроспективно включенные в исследование пациенты должны были соответствовать следующим условиям:

- соответствовать критериям включения;
- не иметь критерием исключения;
- иметь документированные данные о тиреоидном статусе, в объеме включающем как минимум данные об уровне ТТГ и свободного Т4, до начала лечения ЗНО, при этом давность исследований не должна была превышать 12 месяцев до установления диагноза ЗНО;
- подписанное информированное согласие на участие в исследовании;
- возможность сообщать информацию о динамике течения онкологического заболевания.

Все больные РЯ и РМЖ имели гистологически верифицированный диагноз ЗНО, при этом подавляющее большинство пациентов с метастатическим РМЖ имело иммуногистохимическое исследование в объеме, необходимом для определения фенотипа опухоли: экспрессия рецепторов к эстрогенам и прогестерону, экспрессия HER2; индекс пролиферативной активности Ki-67. Запланированное в рамках диссертационной работы иммуногистохимическое исследование ретроспективно принятых пациентов выполнялось с материала, полученного с предоставленного пациентами парафинового блока опухоли.

Перспективно включенные в исследование пациенты также проходили стандартное обследование и лечение согласно действующим Стандартам, Порядкам оказания медицинской помощи, а также действующим Клиническим рекомендациям. При этом дополнительно к рекомендованному RUSSCO объему обследования было выполнено эхографическое исследование щитовидной железы, определение уровня ТТГ, общего и свободного Т4, общего и свободного Т3, АТ к тиреопероксидазе (ТПО), АТ к ТГ, АТ к рецептору ТТГ в сыворотке венозной крови. Данной когорте больных после гистологической верификации новообразования с данного материала выполнялось запланированное в рамках диссертационной работы иммуногистохимическое исследование.

В качестве единственного дискриминационного фактора разделения больных на группы был принят тиреоидный статус: эу-, гипо- и гипертиреоз, – определяемый по уровню ТТГ. В связи с тем, что у ретроспективно включенных в исследование пациентов данные об уровне тиреоидных гормонов были получены с использованием различного диагностического оборудования, внутригрупповой анализ (различия между квартилями исследуемого признака внутри группы) не проводился.

Продолжительность безрецидивного периода и выживаемость пациентов, включенных в исследование, определялась по общепринятой методике.

2.2.1. Определение уровня тиреоидных гормонов у пациентов, включенных в исследование

Для определения тиреоидного статуса у проспективно отобранных пациентов натощак проводился забор крови в стерильные пробирки, после чего их центрифугировали, после чего плазму переносили в стерильную микропробирку. в которой с помощью тест-систем определяли уровни исследуемых гормонов: ТТГ, Т4св, Т3св (в случае необходимости АТ-ТГ, АТ-ТГО, АТ-рТТГ), – методом твердофазного ИФА с помощью стандартных наборов, находящихся на медицинском снабжении в «центральной лаборатории».

2.2.2. Методы эхографического исследования

Перспективно включенным в исследование пациентам и части ретроспективно включенных в исследование пациентам выполнялось эхографическое исследование ЩЖ, молочных желез и трансвагинальное сканирование органов малого таза.

1. Аппарат для выполнения эхографического исследования

Для проведения эхографического исследования ЩЖ как поверхностно-расположенного органа использовался линейный датчик с частотой 10 МГц. Для эхографического сканирования внутренних половых органов женщины использовались трансвагинальный конвексный датчик с частотой 5 МГц на аппарате фирмы «Mindray».

2. Сканирование щитовидной железы

При комплексном ультразвуковом обследовании пациенток проводилось сканирование ЩЖ по классической методике определением типичного или атипичного расположения ЩЖ, вычислением тиреоидного объема, путем измерения толщины, ширины и длины долей (доли или оставшейся части ЩЖ, в случае ранее выполненной операции) их произведения и умножения на поправочный коэффициент 0,479. Также выполнялась оценка эхогенности тиреоидной ткани и её эхоструктуры.

3. Трансвагинальное сканирование

В случае получения письменного согласия пациентки выполнялось трансвагинальное сканирование внутренних половых органов, во время которого оценивались общие размеры матки, структура миометрия, определение параметров срединного маточного эха. Определялась величина переднезаднего, продольного и поперечного размеров матки, а также исследовалась эхографическая структура, акустические свойства, при четкой визуализации расположение, размеры и эхографическая структура яичников.

2.2.3. Методы иммуногистохимических исследований

С парафиновых блоков опухолей яичника и молочной железы, от большей

части включенных в клиническое исследование пациентов, которым было выполнено забор морфологического материала до начала специального лечения и/или у которых имелись блоки первичной опухоли, было выполнено иммуногистохимическое исследование маркеров пролиферации и ангиогенеза, для подтверждения/опровержения рассматриваемой в диссертационном исследовании концепции. Для этого с парафиновых блоков с помощью микротомного ножа были получены срезы толщиной около 4–6 микронов. После чего парафиновые срезы были помещены и расплавлены в водяной бане. Далее с целью получения стеклопрепаратов расплавленные срезы наносились на предварительно очищенные и обезжиренные предметные стекла размерами 26×76 мм и толщиной 1,0–1,2 мм со специальным адгезивным покрытием, после чего выполнялось просушивание при температуре 35–38 °С в течение одного часа. Далее полученные стеклопрепараты подвергались процедуре депарафинирования, для чего использовался раствор ортоксиллола, и регидратации (последовательно в двух порциях 96 ° и в одной порции 70 ° спирта). В дальнейшем стекла промывали в дистиллированной воде. Для ингибирования эндогенной пероксидазы стеклопрепараты на 10 минут помещали в 3%-й раствор H_2O_2 , после окончания экспозиции промывали в дистиллированной воде в течение нескольких минут. Затем препараты подвергали демаскировке антигенов в цитратном буфере с рН 6,0 при температуре 95 °С в течение 40 минут, после чего там же пролонгировалась их экспозиция до снижения температуры цитратного буфера до комнатной. После достижения комнатной температуры стеклопрепараты промывали в Трис-буфере в течение 10 минут и высушивали.

1. Выявление комплекса антиген-антитело на морфологических препаратах

Для визуализации мест, где антитело взаимодействует с антигеном, антитела снабжаются меткой, которая видна под микроскопическим увеличением. В качестве данной метки используются ферменты, после выявления активности которых, становится возможно визуализировать места локализации антигена. Используется пероксидаза хрена. Данный фермент выделяется соответственно из корня хрена и способен расщеплять перекись водорода. Метод выявления активности пероксидазы основан на окрашивании хромогена. Он, в свою очередь,

выступает в роли донора электронов, но только в присутствии перекиси водорода.

2. Окраска авидин-биотиновым методом

Авидин является гликопротеином, получаемым из яичного белка. Биотин – низкомолекулярный витамин, который связывается в высокой пропорции с высокомолекулярными соединениями (Ig, пероксидаза хрена). Данный метод основан на способности авидина, или его производного стрептавидина, связываться с биотином, а затем биотина, в свою очередь, с иммуноглобулинами и ферментными маркерами. В качестве вторичных (связующих) антител используют биотинилированные антитела.

Основные этапы окраски с использованием ABC (авидин-биотин-пероксидазный комплекс) метода:

1) инкубация с первичными кроличьими (мышинными) антителами; промывка в трис-буферном солевом растворе (ТБС) – забуференный физиологический раствор на Трис-HCl буфере рН 7,4 (три смены по 3 минуты);

2) далее – инкубация со вторичными биотинлированными антикроличьими (антимышинными) антителами; промывка в ТБС (три смены по 3 минуты);

3) в завершение – инкубация с авидин-биотин-пероксидазным комплексом; промывка в ТБС (три смены по 3 минуты).

3. Фиксация

Десятипроцентный раствор забуференного формалина используется в качестве фиксатора при заливке в парафин. Фиксация тканей производится в течение 6–12 часов (можно до 24 часов). Фиксируются фрагменты тканей размером 10×10×3 мм.

Производится фиксация фрагментов тканей в забуферном формалине около 24 часов; затем они промываются в проточной водопроводной воде в течение 2–3 часов; далее происходит их погружение в этанол на 1 час, затем на 2 часа и на 1 час, далее производится 3 смены 96-процентного этанола по 30 минут в каждом, затем происходит помещение фрагментов тканей в этанол на ночь, далее на 20 минут в смесь абсолютный этанол/ксилол (1 : 1 по объему), затем фрагменты помещаются в три смены ксилола при 37 °С по 20 минут в каждом, затем фрагменты

тканей помещаются в смесь ксилол/парафин (1 : 1 по объему) при 56 °С 20–25 минут, затем в парафин 1 при 56 °С 1 час, далее в парафин 2 при 56 °С 1 час, и, наконец, производится заливка. На стекла, обработанные яичным альбумином, наклеиваются парафиновые срезы толщиной 5 мкм и затем сушатся менее суток при 37 °С.

4. Депарафинирование и обезвоживание

В термостат с температурой 60 °С стекла с парафиновыми срезами помещаются на 10–20 минут. Далее из термостата стекла быстро переносятся в свежий ксилол (2 раза по 3 минуты), затем помещаются в абсолютный этанол (2 раза по 3 минуты). Далее стекла помещаются в 96-процентный этанол (2 раза по 3 минуты), споласкиваются в воде и переносятся в ТБС. И проводится иммуногистохимическое окрашивание.

5. Дополнительная обработка срезов перед окрашиванием

Оригинальная структура белка меняется в ходе фиксации и заливки в парафин. Целью демаскировки антигенов является восстановление оригинальной структуры белка, которая изменилась в ходе вышеуказанных манипуляций. Для этого используют нагревание: производится депарафинирование и обезвоживание парафиновых срезов, стекла укладываются в пластиковый контейнер для предметных стекол, который помещается в сосуд с 0,01 М цитратным буфером (рН 6,0), затем производится кипячение в течение 20–30 минут, остывает 15–20 минут, далее буфер споласкивается и помещается в ТБС на 5 минут, и производится иммуногистохимическое окрашивание.

До начала иммуногистохимического окрашивания производится расчет объема разведенных антител, который будет необходим.

С каждого парафинового блока с раковой опухолью яичника с использованием микротом Leica SM 2000R (Sliding Microtome for Routine Applications) были получены срезы толщиной 4 микрона. Затем было произведено расправление данных парафиновых срезов в водяной бане Гистобат LEICA HI1210. Далее было произведено нанесение данных срезов на стекла с поли-L-лизиновым покрытием фирмы Menzel и их высушивание при температуре 35–35 °С в течение

одного часа. Следующим этапом было произведено депарафинирование этих срезов в двух о-ксилолах по две минуты в каждом, отмытие и обезвоживание в двух 96%-х спиртах по 5 минут в каждом и 70%-м спирте в течение 10 минут. В дальнейшем стекла промывались в дистиллированной воде и подвергались демаскировке антигенов в цитратном буфере фирмы ДАКО (Target Retrieval Solution pH 6,0, код S169984-2) в водяной бане при температуре 95 °С в течение 40 минут. После этого стекла остывали до комнатной температуры вместе с буфером, в котором проводилась демаскировка, промывались в Трис-буфере в течение 10 минут. Далее срезы обводились парафиновым карандашом (DakoCytomation Pen, код S200230-2) и повторно опускались в Трис-буфер (TBS pH 7,4) на 10 минут. После этого производилась их обработка в течение 20 минут 3%-й перекисью водорода для подавления эндогенной пероксидазы. Потом срезы опять помещались и промывались в Трис-буфере, где оставались в течение ночи в холодильнике при +4 °С.

Разведение первых антител производилась с использованием специального буфера (Antibody Diluent with Background Reducing Components фирмы DakoCytomation, code S3022) для разведения антител с компонентом, препятствующим неспецифическому связыванию антител. Разведение, специфичность и производители первых антител указаны в Таблице 2.8. Экспозиция первых антител составляла один час при постоянной температуре 30 °С, поддерживаемой при помощи нагревательной платы (Гистоплата) LEICA HI1220, затем стекла со срезами промывались в Трис-буфере в течение 10 минут.

Процесс связывания первых антител с клетками опухоли определялся с использованием полимерной системы визуализации EnVision (Dako, Glostrup, Дания), в качестве хромогена использовался диаминобензидин. После появления реакции с диаминобензидином была произведена промывка срезов в дистиллированной воде и они подверглись дополнительной окраске при помощи гематоксилина Майера в течение 1–2 минут. Далее срезы отмывались в воде в течение 15 минут, дегидрировались в 96%-х спиртах в течение 10 минут, осветлялись при помощи карбол-ксилола в течение 5 минут и ксилола в течение 5 минут. Затем срезы

заклучались в канадский бальзам, либо в специальные среды Ultramount, Faramount, Aqueous Mounting Medium, Ready-to-Use фирмы DАКО код S302580-2.

Таблица 2.8 – Разведение первых антител для выполнения иммуногистохимического исследования

<i>Антитело</i>	<i>Видоспецифичность</i>	<i>Клон</i>	<i>Специфичность¹</i>	<i>Рабочее разведение</i>	<i>Фирма-производитель²</i>
VEGF	кроличьи	F-5	мембранная реакция	1 : 100	Santa Cruz Biotechnology Inc. (США)
c-erbB-2 (Her2/neu)	мышинные	Poly	c-erb-B2, 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

6. Определение уровней экспрессии

В исследуемом образце подсчет клеток, в которых экспрессировались исследуемые агенты, проводился при увеличении $\times 400$.

Подсчет уровня экспрессии проводился количественным или полуколичественным способом в зависимости от варианта изучаемого антигена и ранее зарекомендовавшей себя методике подсчета.

При подсчете количественным способом нами производился подсчет удельного веса клеток (%), в которых экспрессировался данный антиген. Частота клеток, позитивных в иммуногистохимической реакции с моноклональными антителами на экспрессию искомым антигенов, выражалась в процентах (%). Производилась оценка менее 10 полей зрения ($\times 400$).

При подсчете полуколичественным способом производилось определение интенсивности иммуногистохимического окрашивания, которая оценивалась в не менее 10 подлежащих областях при 400-кратном усилении. Система подсчета

включала в себя интенсивность иммуногистохимической окраски по 3-балльной шкале и долю (%) окрашенных клеток и представляет собой сумму произведений процентов, отражающих долю клеток с различной интенсивностью окраски на балл, соответствующий интенсивности реакции. Интенсивность окраски: 0 – нет окрашивания, 1 – слабое окрашивание, 2 – умеренное окрашивание, 3 – сильное окрашивание. Интенсивность градуировалась полуколичественно с помощью H-SCORE и рассчитывалась по уравнению:

$$\text{H-SCORE} = \sum P_i(i + 1), \quad (2.4)$$

где i – интенсивность окрашивания 1, 2 или 3 (слабое, умеренное или сильное, соответственно);

P_i – процент клеток с различной интенсивностью 0–100%.

H-SCORE вычислялся путем произведения суммы удельного веса (%) от клеток с различной интенсивностью на интенсивность окрашивания [33; 90].

7. Статистическая обработка результатов иммуногистохимического исследования

Методы описательной статистики включали в себя оценку среднего арифметического (M), средней ошибки среднего значения (m), среднеквадратического отклонения (q). Выбор статистического метода определялся распределением признака (-ов) в сравниваемых группах. Для оценки межгрупповых различий экспрессии использовали парный Uд-критерий (Вилкоксона). Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии значимых различий или факторных влияний) принимали равным 0,05.

2.2.4. Статистическое исследование выживаемости пациентов с раком яичника и раком молочной железы, отличающихся по тиреоидному статусу

Для определения влияния изучаемого в диссертационном исследовании тиреоидного статуса на выживаемость онкологических больных использовали метод построения кривых (таблиц) выживаемости, по методу Е. Л. Каплана и П. Мейера, включающих в себя оценку двух событий в каждой когорте пациентов (больные РЯ и больные РМЖ):

– кумулятивную продолжительность времени до прогрессирования ЗНО;

– выживаемость онкологических пациентов.

С решения данной задачи выполняли построение таблиц времени до прогрессирования (ВДП) онкологического заболевания и таблиц времени жизни, после чего выполнялось графическое построение функции выживания по методу Е. Л. Каплана и П. Мейера. При этом в отношении продолжительности ВДП исход лечения был известен у всех включенных в исследование пациентов, в то время как в отношении ОВ, во-первых, сроки наблюдения больных отличались в связи с длительным периодом включения в исследование, во-вторых, конечный анализ данных был завершен на июнь 2019 года – до наступления вычисляемого исхода (смерть пациента от онкологического заболевания) у некоторых пациентов, т.е. содержали некоторое количество цензурированных данных. После графического построения кривых выживаемости их сравнение проводилось путем применения теста Мантела – Кокса (логранговый критерий) и/или, в случае необходимости, применения теста Гехана – Бреслоу – Вилкоксона. Однако в связи с тем, что истинная продолжительность онкологического заболевания у некоторых пациентов оставалась неизвестной в момент анализа данных (июнь 2019 года), нами выполнялось сравнение обобщенных показателей выживаемости в исследуемых группах (гипо-, эу-, гипертиреоз) путем сравнения медиан ОВ – наименьшего интервала времени, для которого выживаемость меньше 0,5. Следует отметить, что за период наблюдения за пациентами с диссеминированными формами РЯ и РМЖ удельный вес умерших превышал 50%, поэтому сравнение медиан ОВ являлось не только допустимым, но и основным методом анализа данных.

2.3. Материалы и методы эпидемиологического исследования

2.3.1. Дизайн эпидемиологического исследования

Проведенное эпидемиологическое исследование представляло ретроспективно-проспективное (преимущественно ретроспективное с проспективно включаемыми пациентами) клиническое аналитическое исследование по типу «случай-контроль» среди контингента, отобранного для

изучения одномоментной инцидентности и общей превалентности злокачественных новообразований [42; 52; 59; 70; 71; 92; 96]. Следует отметить, что исследование по типу «случай-контроль» было выбрано исходя из того, что оно является наиболее предпочтительным в следующих ситуациях:

- при заболеваниях с длительным латентным периодом;
- полиэтиологичных заболеваниях;
- редких заболеваниях.

ЗНО являются, во-первых, заболеваниями с длительным латентным периодом, во-вторых, полиэтиологичными заболеваниями, поэтому полностью соответствуют критериям эпидемиологического сравнения.

2.3.2. Группы эпидемиологического сравнения

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. По данным анамнеза вероятная длительность тиреотоксикоза до начала лекарственного и/или хирургического лечения составила не менее 1-го года. Пациенты получили хирургическое или комбинированное лечение по поводу следующих заболеваний:

- диффузный токсический зоб (1015 пациентов; 88,7%);
- узловой токсический зоб (347 пациентов; 11,3%).

Группу сравнения составили 1144 женщины, в большей части, врачебный, средний медицинский и младший медицинский персонал амбулаторно-поликлинического звена той же возрастной группы, проходивших комплексное медицинское обследование в 1996–1997 гг. или 1999–2001 гг. и в последующем в 2004–2007 гг. Обследование включало определение тиреоидного статуса (уровень тиреотропного гормона в сыворотке крови) с исключением гиперактивности ЩЖ. Следует отметить, что в группе сравнения, в том числе по итогам диспансеризации, 189 женщин имели зарегистрированный аутоиммунный

тиреоидит (АИТ), причем 98 из них получали в постоянном режиме заместительную гормональную терапию L-тироксина.

Критерии исключения были одинаковыми для пациентов основной группы и группы сравнения:

– выявленное до начала лечения заболевания ЩЖ злокачественное новообразование, включая интраэпителиальную дисплазию любой локализации, и/или лимфопролиферативные заболевания и/или болезни крови;

– тяжелая форма сахарного диабета, сахарный диабет I типа, ожирение II степени (индекс массы тела по Броку более 34,9 кг/м²)

– некомпенсированное нарушение других желез внутренней секреции (гипофиз, надпочечники, паращитовидные железы), в том числе требующее назначения заместительной гормональной терапии;

– тромбоэмболия, острый инфаркт миокарда, инсульт в анамнезе;

– психиатрические заболевания, алкоголизм, наркомания в анамнезе или выявленные в период проведения исследования;

– ВИЧ-позитивные пациентки или пациенты с высоким риском инфицирования, профилактически получающие антиретровирусную терапию, вирусный гепатит В, С, в том числе в анамнезе.

2.3.3. Изучение онкозаболеваемости в исследуемых группах

1. Активный скрининг

Для активного выявления злокачественных новообразований, а также для последующего определения медико-экономической эффективности массового скрининга у пациентов из группы высокого онкологического риска, проводился активный скрининг злокачественных новообразований в исследуемой группе пациентов. Для чего рандомизированно вызывались пациенты, у которых на основании ранее проведенных исследований не было выявлено злокачественных новообразований. При получении устного (по телефону), а затем письменного информированного согласия всем пациентам выполнялся комплекс инструментального и лабораторного обследования. Было обследовано по 186

пациентов из основной группы и 127 пациентки из группы сравнения.

Обследование каждой пациентки включало в себя осмотр врачом-онкологом, врачом акушером-гинекологом с выполнением цервикального скрининга (цитологическим исследованием отделяемого из эндо- и экзоцервикса) и выполнением транвагинального ультразвукового исследования (УЗИ).

Объем инструментального обследования включал в себя следующие позиции:

- спиральная компьютерная томография (СКТ) органов грудной полости;
- маммографическое исследования;
- УЗИ ЩЖ, органов брюшной полости и почек, матки и придатков (последнее выполнялось в рамках гинекологического осмотра).

Лабораторное исследование включало в себя следующие позиции:

- определение уровня ТТГ;
- определение серологического опухоль-ассоциированного маркера (СА-125);
- исследование кала на скрытую кровь.

При выявлении патологии всем пациентам рекомендовано было плановое дообследование по месту жительства с последующей повторной консультацией.

2. Анализ статистических баз учета

Онкозаболеваемость и смертность от злокачественного новообразования в исследуемых группах оценивалось с помощью баз данных статистического учета по факту обращаемости в специализированные лечебно-профилактические учреждения и/или факту смерти. Использовались базы данных популяционного ракового регистра Санкт-Петербурга, базы данных онкологических учреждений Санкт-Петербурга и Ленинградской области (Городской клинический онкологический диспансер, Ленинградский областной онкологический диспансер, клинический научно-практический центр современных методов лечения (онкологический), НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, РНЦ РХТ имени акад. А.М. Гранова, Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова. Также факт заболеваемости злокачественным новообразованием оценивался путем прямого

общения по телефону с пациентками или их родственниками в случае смерти пациентки и затем подтверждался с помощью баз данных статистического учета.

2.3.4 Анализ статистических результатов эпидемиологического исследования

Таблица 2.9 – Алгоритм сравнения основной группы и группы сравнения в эпидемиологическом аналитическом исследовании типа «случай-контроль».

Сравниваемые группы	Диагностированное ЗНО	Отсутствие данных за ЗНО	Всего
Подверженные фактору риска (наличие гипертиреоза 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

Абсолютный риск (R) возникновения ЗНО у подверженных исследуемому фактору (наличие гипертиреоза в анамнезе), вычислялся по формуле

$$Re = \frac{a}{a + b}. \quad (2.5)$$

После вычисления абсолютного риска ($Re + Rne$) в сравниваемых группах вычислялось отношение шансов (OR) по формуле

$$OR = (a/b)/(c/d). \quad (2.6)$$

Относительный риск (RR) возникновения ЗНО у пациентов с гипертиреозом в анамнезе вычислялся по формуле

$$RR = \frac{OR}{1 - Rne + Rne \times OR}, \quad (2.7)$$

где RR – относительный риск;

OR – отношение шансов;

Rne – риск заболевания у лиц, не подвергавшихся воздействию.

Статистическая погрешность исследования определялась по формуле:

$$\begin{aligned}\chi^2 &= (ad - bc)2 \frac{a + b + c + d}{(a + b)(c + d)(a + c)(d + d)}, \\ n' &= (s - 1)(r - 1) = (2 - 1)(2 - 1) = 1, \\ \frac{(\chi^2 - n')}{\sqrt{2n'}} &= \frac{(\chi^2 - 1)}{1,41} \geq [1; 3],\end{aligned}\tag{2.8}$$

где $\chi^2 \geq 3$ означало низкую степень погрешность, при $1 < \chi^2 < 3$ означало умеренную степень погрешности, при $\chi^2 \geq 1$ означало высокую степень погрешности.

Определение границ доверительного интервала производилось путем вычисления стандартной ошибки по формуле

$$SE\{\ln(OR)\} = \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}},\tag{2.9}$$

где SE – стандартная ошибка;

$\ln(OR)$ – логарифм отношения шансов.

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

2.3.5. Рандомизация пациентов эпидемиологического исследования

Рандомизация происходила методом присвоения каждому пациенту идентификационного номера и последующим удалением из исследования каждого условно 6-го пациента в обеих группах. Таким образом, после проведения рандомизации количество женщин в исследуемых группах составила 1135 и 953 пациенток в основной и группе сравнения соответственно, при этом основную группу сформировали пациенты ДТЗ ($n = 851$) и УТЗ ($n = 284$). В группе сравнения у 152 женщин был зарегистрирован АИТ, при этом 72 из них получали ЗГТ L-тироксинном в различных дозах.

Глава 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДУЕМЫХ ПАЦИЕНТОВ

3.1. Клиническая характеристика пациентов с диссеминированным раком яичника

3.1.1. Формирование выборки больных раком яичника, включенных в исследование

Для оценки выживаемости больных с диссеминированным РЯ III-IV стадией, а также определения уровней экспрессии маркеров пролиферации и ангиогенеза пациенты были включены как проспективно, так и ретроспективно. Проспективно включенные пациенты находились на стационарном лечении с 2009 по 2017 гг. в онкогинекологическом отделении (заведующий отделением – к. м. н. Лисянская А. С.) СПбГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» г. Санкт-Петербурга (главные врачи – д. м. н. Манихас Г. М., д. м. н. профессор Топузов Э. Э.), онкогинекологического отделения (заведующий отделением – д. м. н. профессор Максимов С. Я.) ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)» (главный врач – д. м. н. профессор Моисеенко В. М.), онкологических отделений хирургических клиник ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» МО РФ, онкологического отделения (заведующий отделением – к. м. н. Одинцова С. В.) ООО «БиоЭк» (главный врач – к. м. н. доцент Галустян А. Н.). Ретроспективно включенные пациентки находились на амбулаторном приеме на различных этапах первичного лечения РЯ и/или рецидива заболевания, имели данные о тиреоидном статусе (как минимум, уровне ТТГ) до начала лечения ЗНО, соответствовали критериям включения и не имели критериев исключения.

Набор пациентов осуществлялся в две основные группы в зависимости от функционального состояния ЩЖ: в группу гипотиреоза (I группа) и группу субклинического гипертиреоза (III группу). Для выполнения сравнительного анализа была сформирована группа сравнения из пациентов с эутиреозом, не имеющих заболеваний ЩЖ (II группа, IIА подгруппа), и пациентов с АИТ, которые

получали ЗГТ L-тироксином и имели уровень ТТГ в пределах референсных значений – медикаментозно компенсированный гипотиреоз (II группа, ПВ подгруппа), при этом ввиду того, что дефицита в пациентах ПА группы не было, основное включение пациентов проводилось по двум критериям: возрасту и гистологическому типу опухоли.

Анализ выживаемости онкологических больных проводился сравнением кумулятивной выживаемости I (гипотиреоз) и III (субклинический гипертиреоз) групп с аналогичным показателем группы сравнения (эутиреоз / медикаментозно компенсированный L-тироксином гипотиреоз), при этом для наиболее объективного анализа сравнение проводилось между пациентами с III и IV стадиями заболевания разных групп по отдельности.

Таблица 3.1 – Распределение пациенток с диссеминированным ЗНО яичника по возрасту

Наименование признака	Группы пациентов				
	ВСЕГО	I	II	III	I + III
Возраст в момент установления диагноза РЯ, лет					
Среднее значение	57,78	58,21	57,84	57,18	57,72
Верхняя граница 95%-го ДИ	58,20	59,03	58,42	58,12	58,34
Нижняя граница 95%-го ДИ	57,36	57,39	57,26	56,24	57,11
Минимальное значение	45	45	45	47	45
Максимальное значение	74	71	74	74	74
Стандартное отклонение	6,39	6,21	6,38	6,69	6,43
Медиана	58	59	59	56	57
25%-й перцентиль	54	54	54	53	54
75%-й перцентиль	61	62	60	62	62
Распределение признака в группах					
W	0,9556	0,9798	0,9556	0,9515	0,9893
A	2,219	0,335	2,219	0,819	0,5295
JB	2,375	0,1004	2,375	1,478	1,063
MC	0,2253	0,9493	0,2232	0,3498	0,1752
<i>Примечание: A – критерий Андерсона – Дарлингга; JB – Харке – Бера; MC – процедура коррекции уровня значимости (по методу Монте-Карло); W – критерий Шапиро – Уилка.</i>					

Как следует из Таблицы 3.1, возрастные параметры в изучаемых группах: I – гипотиреоз, II – эутиреоз, III – субклинический гипертиреоз, – сопоставимы и, при прочих равных факторах, позволяют объективно оценить влияние дефицита и избытка тиреоидных гормонов на течение онкологического процесса.

Таблица 3.2 – 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	1	2	30	33	26	19	45
	B	–	2	19	21	12	11	23
	A+B	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.)

Таким образом, в исследование включено 99 больных РЯ с III стадией заболевания и 132 больных РЯ с IV стадией заболевания, получивших комплексное лечение по поводу основного заболевания и имеющие данные о тиреоидном статусе до начала лечения ЗНО. Пациенты дали письменное согласие на участие в исследовании и большинство из них (n = 156, 67,5%) предоставили блоки для выполнения ИГХ исследования. Имелись данные об истории течения РЯ, по которым можно было определить показатели длительность БРП и рассчитать данные выживаемости.

В Таблице 3.3 приведено распределение пациентов с ЗНО яичника, включенных в исследование и распределенных на группы, по системе TNM.

Как следует из Таблицы 3.3, поражение ЖКТ, что потребовало выполнения комбинированных циторедуктивных операций, имело место в 17 (7,36%) случаях. Наиболее частая локализация отдаленных метастазов – наличие метастатического плеврита (n = 75; 32,47% от всех пациентов; 56,82% от пациентов с IV стадией заболевания), вторым по частоте было метастатическое поражение печени (n = 35; 15,15% от всех пациентов; 26,52% от пациентов с IV стадией заболевания).

Таблица 3.3 – Распределение больных РЯ по стадиям заболевания в соответствии с системой TNM*

Наименование признака		Группы пациентов					
		ВСЕГО	I	II			III
				A+B	A	B	
T	T(3)	231	58	122	78	44	51
	из них с поражением желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (желудка, тонкой и толстой кишки)**	17	4	8	7	1	5
N	N «+»***	5	–	3	1	2	2
	N «←»***	9	4	4	1	3	1
	Nx	217	54	115	76	39	48
M	M«+»	132	32	68	45	23	32
	Метастатический плеврит	75	19	38	26	12	18
	Метастатическое поражение легких (за исключением только метастатического плеврита)	13	2	6	4	2	5
	Метастатическое поражение печени	35	9	19	11	8	7
	Метастатическое поражение других органов [#]	2	–	1	1	–	1
	Метастатическое поражение паховых лимфатических узлов и лимфоузлов за пределами брюшной полости	7	2	4	3	1	1
	M «←»	99	26	54	33	21	19

Примечание: * – стадирование (перестадирование) больных РЯ выполнялось в соответствии с 8-м изданием TNM и FIGO (2016 г.); ** – ранее классифицировалось как T4 в соответствии с 6-м (2002 г.) и 7-м изданием (2009 г.) TNM и FIGO; *** – отсутствие или наличие метастазов в лимфатических узлах приемлемо только для пациентов, которым была выполнена лимфодиссекция подвздошных, запирательных и/или парааортальных лимфоузлов, при этом отсутствовали или не имелось данных за наличие метастазов в паховых лимфоузлах; [#] – за исключением метастазов в головной мозг, что является критерием исключения из исследования

Патоморфологическая характеристика, включающая степень дифференцировки и гистологический тип опухоли, новообразований яичника представлена в Таблице 3.4.

Как следует из Таблицы 3.4 и из критериев включения и невключения в исследование (см. пп. 3.1.2) серозный гистотип РЯ был единственным вариантом среди всех пациентов, включенных в исследование.

В силу низкой встречаемости других морфологических вариантов (эндометриоидный, светлоклеточный, недифференцированный) исключение других фенотипов позволит максимально экстраполировать полученные данные на генеральную совокупность.

Таблица 3.4 – Степень дифференцировки и гистологический тип опухоли больных РЯ

Наименование признака	Группы пациентов			
	ВСЕГО	I	II	III
	231	58	122	51
Степень злокачественности				
GI	12	6	6	–
GII	20	6	13	1
GIII	196	44	103	49
не определена	3	2	–	1
Гистологический тип опухоли*				
Серозная карцинома	231	58	122	51
высокой степени злокачественности (<i>high grade</i>)	220	53	122	45
не установлено	11	5	–	6
<i>Примечание: * – все гистологические варианты опухоли, за исключением серозного варианта, были исключены из исследования</i>				

3.1.2. Критерии включения и невключения из исследования

Критерии включения в исследование.

Социальные: возраст в момент установления диагноза от 45 до 75 лет включительно.

Медицинские: наличие морфологически верифицированного РЯ III–IV стадии, противоопухолевое лекарственное лечение комбинацией препаратов таксанового ряда и препаратов платины в первой линии химиотерапии (не считая неoadьювантный режим терапии), наличие данных о тиреоидном статусе до начала специального лечения РЯ, отсутствие алкоголизма, наркомании, психиатрических заболеваний в анамнезе.

Критерии невключения из исследования

Социальные: возраст пациентки в момент начала лечения моложе 45 лет и старше 75 лет.

Медицинские:

– наличие отдаленных метастазов в головной мозг [24] и/или в трубчатые кости, наличие ЗНО, включая *Ca in situ* любой другой локализации, выявленного в

любой момент участия в клиническом наблюдении, муцинозный тип опухоли;

- алкоголизм;
- противоопухолевое лекарственное лечение другими препаратами, кроме комбинации таксанов ряда и препаратов платины в первой линии химиотерапии (не считая неoadьювантный режим терапии);
- проведение антиангиогенной терапии в первой линии лекарственного лечения РЯ;
- наркотическая зависимость (за исключением пациентов, которые впоследствии получали опиоидные анальгетики с целью анальгезии);
- психиатрические заболевания в анамнезе;
- зарегистрированные болезни крови;
- тромбоз в анамнезе;
- острый инфаркт миокарда;
- инсульт в анамнезе;
- наличие ВИЧ-инфекции;
- ожирение III и более степени.

3.1.3. Анамнестические данные пациенток, включенных в исследование

Индекс массы тела пациентов со ЗНО яичника, различающихся по тиреоидному статусу, представлен в Таблице 3.5.

В момент включения в исследование у большинства больных РЯ имела место нормальная ($n = 85$; 36,80%) или избыточная масса тела ($n = 96$; 44,56%). Дефицит массы тела отмечался у 2 (0,87%) пациенток, ожирение – у 43 (18,61%) больных.

Данные о соматическом статусе пациенток представлены в Таблице А.1. Так как большинство болезней имеют определенную хронологическую манифестацию, то удельный вес наиболее частой патологии был следующий: гипертоническая болезнь диагностирована у 37 (97,5%) пациенток, сахарный диабет II типа, требующий назначения системной терапии, сахарный диабет I типа, ожирение III (ИМТ $\geq 39,9$) являлись критериями исключения нашего исследования.

Таблица 3.5 – Индекс массы тела больных РЯ в момент начала специального лечения

Наименование признака	Группы пациентов			
	ВСЕГО	I	II	III
Количество пациентов	231	58	122	51
ИМТ, кг/м ² в момент начала специального лечения ЗНО*				
менее 18,5	2	–	–	2
18,5–20,0	27	2	16	9
20,1–24,5	58	6	28	24
25,0–29,9	96	36	47	13
30,0–34,9	34	9	24	1
35,0–39,9	9	2	7	–
нет данных**	5	3	–	2
<i>Примечание:</i> * – у пациентов, ретроспективно включенных в исследование, данный показатель был записан со слов; ** – имело место значительное расхождение массы тела, что, может быть связано, с наличием канцероматозного асцита				

Сахарный диабет II типа, не требующий системной терапии был диагностирован у 24 (11%) пациенток. Ожирение диагностировано у 33 (86,8%), 121 (61,4%), 10 (27,8%) и 12 (42,9%). При этом по этиологическим причинам отражают распределение больных РЯ по подгруппам: эутиреоз, медикаментозный эутиреоз, субклинический гипотиреоз, субклинический гипертиреоз, – при этом до скрининга состояния ЩЖ и исследования тиреоидного статуса в момент начала лечения ЗНО имелись данные о тиреоидной патологии у незначительного количества пациентов. Так, у 13 пациенток диагностирован узловой нетоксический зоб, у 3 – узловой токсический зоб, у 4 – ДТЗ и у 14 – АИТ. Следует отметить, что за исключением пациенток с гипотиреозом, находящихся на гормонозаместительной терапии L-тироксином, с учетом субклинической патологии и выявленного ЗНО, всем пациенткам не было рекомендовано лекарственное и/или хирургическое лечение патологии ЩЖ, а был рекомендован контроль тиреоидного статуса и/или УЗИ ЩЖ в динамике.

Наличие вредных привычек (табакокурение и употребление алкоголя) и степень их выраженности у пациентов РЯ в исследуемых подгруппах в зависимости от тиреоидного статуса представлены в Таблице 3.6.

Таблица 3.6 – Вредные привычки больных РЯ, включенных в исследование

Наименование признака	Группы пациентов			
	ВСЕГО	I	II	III
Табакокурение				
никогда не курили	120	23	81	16
эпизодическое курение [#]	14	2	7	5
курили ранее	22	6	8	8
никотиновая зависимость	75	27	26	22
<i>до 10 сигарет в сутки</i>	22	6	11	5
<i>10–20 сигарет в сутки</i>	38	18	7	13
<i>20 и более сигарет в сутки</i>	15	3	8	4
Употребление алкоголя				
Не употребляют	49	7	32	10
Эпизодическое*	131	39	63	29
Регулярное**	51	12	27	12
<i>1 раз в неделю</i>	20	3	11	6
<i>2–3 раза в неделю</i>	21	8	9	4
<i>ежедневное</i>	10	1	7	2
Примечание: [#] – пациентки отмечали случаи табакокурения при употреблении алкоголя; * – подразумевается употребление алкоголя, связанное со слов, ** – данные получены в открытом тестировании (не анонимно)				

Как представлено в Таблице 3.6, распространенность табакокурения среди пациенток с РЯ составило – 32,47%, Регулярное употребление алкоголя (не менее 1 раза в неделю) практиковалось у 22,08% пациентов.

С учетом значимости наследственного фактора [301; 368; 349] данные об онкологической наследственности изучаемой группы онкологических больных представлены в Таблице 3.7.

Как следует из Таблицы 3.7, общая и органная онкологическая наследственность была отягощена у 38 (16,45%) и 19 (8,23%) пациентов соответственно. Охват минимальным генетическим тестированием составил 95 (41,13%) пациенток, при этом мутаций в генах ассоциированных с наследственными раковыми синдромами не отмечено.

Таблица 3.7 – Онкологическая наследственность больных РЯ, различающихся по тиреоидному статусу

Наименование признака	Группы пациентов			
	ВСЕГО	I	II	III
Анамнестические данные				
Онкологическая наследственность не отягощена	146	42	73	31
Общая онкологическая наследственность отягощена*	15	3	11	1
Общая онкологическая наследственность отягощена**	23	4	12	7
Органная онкологическая наследственность отягощена*	10	–	8	2
Органная онкологическая наследственность отягощена**	9	3	5	1
Нет данных***	28	6	13	9
Данные генетического тестирования				
Отсутствие генетического тестирования	136	32	86	18
Наличие генетического тестирования:	95	26	36	33
<i>отсутствие мутации 5382insC в 20 экзоне гена BRCA-1</i>	69	19	34	16
<i>отсутствие 3 мажорных мутаций в гене BRCA-1[#]</i>	12	3	–	9
<i>отсутствие 9 мутаций в генах BRCA-1, BRCA-2, NBS1, CHEK2, BLM</i>	11	4	–	7
<i>отсутствие всех исследуемых мутаций в гене BRCA-1</i>	3	–	2	1
<i>Примечание: * – наличие злокачественного новообразования у родственников первой линии родства; ** – наличие злокачественного новообразования у родственников второй линии родства; *** – наиболее частая причина – отсутствие данных и/или смерть об отце, [#] – BRCA1 (5382insC, 4153delA, 185delAG)</i>				

Гинекологический статус пациенток, получавших лечение по поводу РЯ и различающихся по тиреоидному статусу, представлен в Таблице 3.8.

Как следует из Таблицы 3.8, 188 (81,39%) пациенток, включенных в клиническое наблюдение, в момент верификации ЗНО яичника находилось в постменопаузе. Данные о распространенности гинекологических заболеваний представлены в Таблице А.1. Самой распространенной гинекологической патологией (см. Таблицу А.1) выявлена миома матки, которая отмечалась в анамнезе и/или была подтверждена объективными методами диагностики у пациенток (71,6%), гиперпластические процессы в анамнезе отмечали у пациенток (39,5%), эрозию шейки матки в анамнезе отмечали пациентки (31,1%).

Таблица 3.8. – Акушерско-гинекологический статус у больных РЯ, включенных в исследование

Наименование признака	Группы пациентов					
	ВСЕГО	I	II			III
			A+B	A	B	
Возраст менархе, лет						
до 12	12	3	7	4	3	2
12–13	97	26	50	33	19	21
14–15	89	23	49	31	15	17
16	13	3	6	3	2	4
17 и старше	12	1	7	5	2	4
нет данных	8	2	3	2	1	3
Менструальная функция в момент выявления РЯ (по STRAW 10)						
Репродуктивный период (-3b/-3a период)	23	5	12	8	4	6
Переход в менопаузу (-2/-1 период)	20	6	7	3	4	7
Постменопауза:	188	47	103	67	36	38
+1a/+1b период	49	18	26	21	5	5
+1c период	72	11	42	27	15	19
+2 период	67	18	35	19	16	14
Количество беременностей, n						
отсутствие беременностей	17	1	10	6	4	6
< 3 беременностей	127	34	66	36	30	27
3–5 беременностей	70	19	34	26	8	17
> 5 беременностей	17	4	12	10	2	1
Количество родов, n						
отсутствие родов	20	4	13	11	2	3
1 роды	180	49	87	49	38	44
2 родов	16	3	11	9	2	2
3+ родов	15	2	11	9	2	2
Артифициальные аборт в анамнезе, n						
нет	44	8	27	19	8	9
1	143	39	72	43	29	32

Продолжение таблицы 3.8

Наименование признака	Группы пациентов					
	ВСЕГО	I	II			III
			A+B	A	B	
2	32	9	14	9	5	9
3+	12	2	9	7	2	1
Полостные акушерско-гинекологические операции в анамнезе						
кесарево сечение	24	8	14	11	3	2
гистерэктомия (экстирпация матки)	7	1	1	1	–	5
субтотальная гистерэктомия (надвлагалищная ампутация матки)	8	1	4	4	–	3
односторонняя аднексэктомия (сальпингоофорэктомия)	5	1	3	2	–	1
тубэктомия (сальпингэктомия)	6	2	3	3	–	1

3.1.4. Факторы риска возникновения рака яичника

Факторы, увеличивающие и снижающие риск возникновения РЯ, представлены в Таблице 3.9.

Таблица 3.9 – Факторы риска РЯ у пациентов, включенных в исследование

Наименование признака	Группы пациентов					
	ВСЕГО	I	II			III
			A+B	A	B	
<i>Увеличивающие риск</i>						
Мутации в генах, кодирующих топоизомеразу*	0	0	0	0	0	0
Отсутствие беременности	17	1	10	6	4	6
Курение**	97	33	34	21	13	30
Избыточный вес	43	11	31	24	7	1
Стимуляция овуляции кломифеном	12	2	7	5	2	3
Раннее менархе	12	3	7	4	3	2
Поздняя менопауза	31	8	19	16	3	4
<i>Снижающие риск</i>						
Прием КОК (не менее 1 эпизода (да/нет)	34	10	18	11	7	6
не менее 3 месяцев	12	3	7	4	3	2
от 3 месяцев до 1 года	10	2	6	3	1	1

Продолжение таблицы 3.9

Наименование признака	Группы пациентов					
	ВСЕГО	I	II			III
			A+B	A	B	
<i>1 год и более</i>	12	3	7	5	2	2
Грудное вскармливание	128	34	65	38	27	29
Длительная гиперпролактинемия	6	3	1	1	–	2
Двухсторонняя перевязка труб или сальпингэктомия	0	0	0	0	0	0
<i>Примечание: * – с учетом только известных данных; ** – курящие и длительно курившие; *** – после 55 лет</i>						

Несмотря на отсутствие, за исключением ударных раковых синдромов, значимых факторов риска РЯ, тем не менее, как следует из Таблицы 3.9, наиболее распространенным фактором риска были курение, избыточный вес и поздняя менопауза, которые имели место у 41,99%, 18,61 и 13,42% соответственно. Прием КОК, достоверно снижающих риск возникновения РЯ при длительном применении, в исследуемой группе больных РЯ составил 14,72%.

3.1.5. Лечение больных раком яичника, включенных в исследование

Объем хирургического лечения пациенток и количество циклов неоадьювантной, индукционной и/или послеоперационной химиотерапии представлен в Таблице 3.10.

Таблица 3.10 – Объем комплексного лечение больных РЯ, включенных в исследование

Наименование признака	Группы пациентов					
	ВСЕГО	I	II			III
			A+B	A	B	
Всего пациентов	231	58	122	78	44	51
Неоадьювантная химиотерапия, количество циклов						
не проводилась (первичное хирургическое лечение)	44	9	26	20	6	9
не проводилась (хирургического лечения не было – только системная химиотерапия)	6	–	4	4	–	2
Проводилась	181	49	92	54	38	40
<i>2 цикла полихимиотерапии (ПХТ)</i>	<i>60</i>	<i>15</i>	<i>33</i>	<i>13</i>	<i>20</i>	<i>12</i>
<i>3 цикла ПХТ</i>	<i>74</i>	<i>29</i>	<i>26</i>	<i>15</i>	<i>11</i>	<i>19</i>

Продолжение таблицы 3.10

Наименование признака	Группы пациентов					
	ВСЕГО	I	II			III
			A+B	A	B	
<i>4+ циклов ПХТ</i>	47	5	33	26	7	9
Неoadьювантная химиотерапия, схема лечения						
таксаны + препараты платины	174	45	92	54	38	37
препараты платины + циклофосфамид	3	2	–	–	–	1
таксаны в монорежиме	2	1	–	–	–	1
САР	2	1	–	–	–	1
Хирургическое лечение						
Полная циторедуктивная операция	23	6	13	11	2	4
+ интервальная циторедукция	14	4	7	7	–	3
Оптимальная циторедуктивная операция	169	41	89	54	35	37
Неоптимальная циторедуктивная операция*	33	11	14	9	5	8
+ экзентерация брюшины малого таза	12	3	5	4	1	4
+ лимфодиссекция	12	2	6	4	2	4
+ резекция кишки	17	4	8	7	1	5
+ операция на печени	11	2	6	6	–	3
+ резекция мочевого пузыря	5	–	2	1	1	3
Послеоперационная химиотерапия**						
менее 6 циклов	3	1	2	2	–	–
6 циклов	202	52	109	66	43	41
8 циклов	11	4	3	3	–	4
более 8 циклов	9	1	4	3	1	4
<i>Примечание: * – с учетом пациентов с IV стадией заболевания; ** – проводилась только сочетанием препаратов платины и таксанового ряда</i>						

Таким образом, 19,05% пациенток всех групп получили первичное хирургическое лечение, 78,95% больных до хирургического лечения получили от 2 до 6 циклов ПХТ при этом только 7 пациенток получили альтернативные режимы противоопухолевого лекарственного лечения. После хирургического лечения пациентки получили от 4 до 11 циклов ПХТ комбинацией препаратов таксанового

ряда с препаратами платины (это являлось критерием включения в исследование).

3.2. Клиническая характеристика пациентов с метастатическим раком молочной железы

3.2.1. Формирование выборки больных раком молочной железы, включенных в исследование

Для оценки выживаемости и определения уровней экспрессии больных с РМЖ IV стадией включены пациенты, наблюдение за которыми проходило проспективно, так и ретроспективно включенные больные, у которых имелись данные о тиреоидном статусе, который включал хотя бы данные об уровне ТТГ до начала специального лечения ЗНО и, в случае недостаточности функции ЩЖ, дозе и длительности ЗГТ. Включенные пациенты находились на лечении в онкохирургическом (маммологическом) отделении (заведующий отделением – д. м. н. Манихас А. Г.), онкологическом (заведующий отделением – Раевская Н. А.), химиотерапевтическом отделении (научный консультант отделения д. м. н. профессор Орлова Р. В.) СПбГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» г. Санкт-Петербурга (главные врачи – д. м. н. Манихас Г. М., д. м. н. профессор Топузов Э. Э.), онкологического отделения (заведующий отделением – к. м. н. Чиж И. А.) клиники ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И. П. Павлова» МЗ РФ, химиотерапевтическом отделении (заведующий отделением – Збарская И. И.) ГБУЗ «Ленинградский областной клинический онкологический диспансер» (главный врач – к. м. н. Алексеев С. М.), онкологическом отделении (заведующий отделением – к. м. н. Лебединец А. А.) СПбГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки» (главный врач – д. м. н. Попов С. В.), онкологических отделений хирургических клиник ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» МО РФ, онкологического отделения (заведующий отделением – к. м. н. Одинцова С. В.) ООО «БиоЭк» (главный врач – к. м. н. доцент Галустян А. Н.). Часть пациентов находилось на амбулаторном приеме на различных этапах первичного лечения РМЖ и/или рецидива заболевания, имели

данные о тиреоидном статусе (как минимум, уровне ТТГ и анамнезе в отношении тиреоидных заболеваний) до начала лечения ЗНО, соответствовали критериям включения и не имели критериев исключения. В нескольких случаях исследование фенотипа опухоли у пациентов с метастатическим РМЖ (с известными данными о продолжительности БРП и выживаемости пациента и возможности перерестадировать) и известным тиреоидным статусом было выполнено ретроспективно путем проведения иммуногистохимического исследования с блоков архивного материала опухоли.

Набор пациентов, следуя логике научного познания, осуществлялся также, как в случае с РЯ, в две основные группы в зависимости от функционального состояния ЩЖ: в группу гипотиреоза (I группа) и группу субклинического гипертиреоза (III группу). Для выполнения сравнительного анализа была сформирована группа сравнения из пациентов с эутиреозом, которые не имели зарегистрированных заболеваний ЩЖ (II группа, IIA подгруппа), и пациентов с АИТ с исходом в гипотиреоз, которые получали ЗГТ L-тироксином и имели уровень ТТГ в пределах референсных значений – медикаментозно компенсированный гипотиреоз (II группа, IIB подгруппа).

Анализ выживаемости больных метастатическим РМЖ проводился сравнением длительности БРП и общей выживаемости между группами – прежде всего между I (гипотиреоз) и/или III (субклинический гипертиреоз) группами с аналогичным показателем группы сравнения (эутиреоз / медикаментозно компенсированный L-тироксином гипотиреоз).

3.2.2. Критерии включения и исключения из исследования

Критерии включения в исследование

Социальные: возраст в момент установления диагноза от 45 до 70 лет включительно.

Медицинские: наличие морфологически верифицированного РМЖ IV стадии, наличие данных о тиреоидном статусе до начала специального лечения ЗНО, люминальный и тройной негативный фенотип опухоли, основанный на

данных ИГХ исследования и/или данных *in situ* гибридизации; применение ингибиторов ароматазы (ИА) (в сочетании с а-ГнРГ) в первой линии противоопухолевого лекарственного лечения больных люминальным фенотипом РМЖ, отсутствие алкоголизма, наркомании, психиатрических заболеваний в анамнезе.

Критерии исключения из исследования

Социальные: возраст пациентки в момент начала лечения моложе 45 лет и старше 70 лет.

Медицинские: BRCA-ассоциированный РМЖ, наличие ЗНО, включая *Ca in situ*, любой другой локализации, выявленного в любой момент участия в клиническом наблюдении, муцинозный тип опухоли; применение других режимов ИА (в сочетании с а-ГнРГ для пациенток репродуктивного возраста) в качестве первой линии противоопухолевого лекарственного лечения в случае люминального фенотипа РМЖ, алкоголизм, наркотическая зависимость (за исключением пациентов, которые впоследствии получали опиоидные анальгетики с целью анальгезии), психиатрических заболеваний в анамнезе, зарегистрированные болезни крови, тромбоэмболия в анамнезе, острый инфаркт миокарда, инсульт в анамнезе, наличие ВИЧ-инфекции, ожирение III и более степени.

3.2.3. Данные о злокачественных новообразований больных раком молочной железы, включенных в исследование

Информация о ЗНО по системе TNM и другие характеристики новообразований представлены в Таблицах 3.11.

Как следует из Таблицы 3.11, отмечались достоверные ($\chi^2 = 7,65$; F-критерий = 0,009; $p = 0,006$; $\phi = 0,315$) различия по удельному весу лимфогенных метастазов в группе субклинического гипертиреоза (76,7%) и гипотиреоза (55,3%). Наиболее частая локализация отдаленных метастазов легкие ($n = 72$), кости ($n = 71$), печень ($n = 51$), что соответствует тройке наиболее частых локализаций отдаленных метастазов при метастатическом РМЖ [10, 11, 35, 55]. При этом

олигометастатическая болезнь отмечалась в 26 (37,3%), 36 (33,9%) и 7 (17,5%) случаях в I, II и III группах соответственно (достоверные различия между группами гипо- и гипертиреоза, $\chi^2 = 9,06$, F-критерий = 0,0042, $p = 0,003$, $\phi = 0,309$), множественные метастазы (2+) имели место в 65,7% случаев.

Таблица 3.11 – 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
Лимфогенное распространение						
N0	75	21	47	31	16	7
N+	89	26	40	21	19	23
Nx	34	6	19	11	8	9
Нет данных	3	2	–	–	–	1
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**
Количество пораженных метастазами локализаций***						
1	69	26	36	21	15	7
2	101	23	55	32	23	23
3+	31	6	15	10	5	10
<i>Примечание:</i> * – в дальнейшем исключены из исследования по сравнению выживаемости пациентов; ** – из них все пациенты с люминальным фенотипом; *** – подразумевается количество органов-мишеней						

Обращает на себя внимание количество метастазов в головной мозг в группе

пациенток с субклиническим гипертиреозом.

С учетом того, что данная локализация была критерием невключения в исследование, обращает на себя высокая частота встречаемости поражения головного мозга при люминальном фенотипе РМЖ у пациентов с гипертиреозом. Данные пациенты были исключены из исследования по общей выживаемости, но включены в ИГХ-исследование.

Таблица 3.12 – Клиническая характеристика первичной опухоли у пациентов с метастатическим РМЖ

Наименование признака	Группы пациентов					
	ВСЕГО	I	II			III
			A+B	A	B	
	201	55	106	63	43	40
Размеры первичной опухоли						
T1	13	2	6	4	2	5
T2	51	9	28	12	16	14
T3	55	11	37	29	8	7
T4	54	25	23	13	10	6
Tx	17	4	7	3	4	6
нет данных	11	4	5	2	3	2
Локализация первичной опухоли						
Верхненаружный квадрант	36	5	24	16	8	7
Нижненаружный квадрант	21	5	12	6	6	4
Верхневнутренний квадрант	21	4	13	9	4	4
Нижневнутренний квадрант	16	3	10	5	5	3
Вся молочная железа	71	29	30	16	14	12
Нет данных	36	9	17	11	6	10

Как следует из Таблицы 3.12, четких закономерностей (корреляций) по локализации первичной опухоли между группами не было. при этом размеры опухоли T1-2 отмечалось у 64 (31,8%) пациентов, T3-4 – у 109 (54,2%) пациентов.

Таблица 3.13 – Степень дифференцировки и гистологический тип опухоли больных РМЖ

Наименование признака	Группы пациентов			
	ВСЕГО	I	II	III
	201	55	106	40
Степень злокачественности				
G I	12	6	6	–
G II	20	6	13	1
G III – IV	199	46	103	50
нет данных*	5	3	1	1
Гистологический тип опухоли				
протоковый	191	51	102	38
дольковый	3	1	2	–
другой	2	–	1	1
не определена*	5	3	1	1
Статус ER				
Позитивный	105	29	55	21
Отрицательный	96	26	51	19
Статус PR				
Позитивный	73	25	39	9
Отрицательный	128	30	67	31
Статус HER2**				
Позитивный	0	0	0	0
Отрицательный	201	55	106	40
Уровень экспрессии Ki-67				
0–20	75	26	47	2
21–50	43	8	27	8
51–75	43	7	13	23
75–100	35	11	18	6
нет данных	5	3	1	1
Трижды негативный фенотип				
Да	96	26	51	19
Нет	105	29	55	21
<i>Примечание: * – не была установлена; ** – отрицательный HER2neu был определен дизайном исследования</i>				

Как следует из Таблицы 3.13, наиболее частым гистологическим вариантом опухоли (95,02%) был протоковый рак, что соответствует эпидемиологическим данным. Обращает на себя внимание уровни экспрессии маркера пролиферации ki-67 в группах гипо- и гипертиреоза, которые составили, при уровнях более 20%, 47,3% (26/55) и 92,5% (37/40) соответственно ($\chi^2 = 21,2$; $p < 0,001$; $\phi = 0,472$).

3.2.4. Анамнестические данные больных раком молочной железы, включенных в исследование

Акушерско-гинекологический анамнез включенных в исследование пациенток представлен в Таблице 3.14.

Таблица 3.14 – Акушерско-гинекологический статус у больных РМЖ, различающихся по тиреоидному статусу, в начале лечения ЗНО

Наименование признака	Группы пациентов					
	ВСЕГО	I	II			III
			A+B	A	B	
Менструальная функция в момент выявления РМЖ						
Сохранена	38	9	22	17	5	7
Перименопауза	4	2	1	1	–	1
Постменопауза:	159	44	83	45	38	32
<i>Прием МГТ</i>	14	3	9	9	–	2
<i>монотерапия эстрогенами</i>	2	–	1	1	–	1
<i>комбинированная терапия (эстрогены + прогестоген)</i>	12	3	8	8	–	1
Количество беременностей, n						
отсутствие беременностей	16	6	7	4	3	3
< 3 беременностей	86	21	51	34	17	14
3–5 беременностей	59	15	34	18	16	10
> 5 беременностей	40	13	14	7	7	13
Количество родов, n						
отсутствие родов	19	8	8	5	3	3
1 роды	61	17	35	23	12	9
2 родов	83	19	46	27	19	18

Продолжение таблицы 3.14

Наименование признака	Группы пациентов					
	ВСЕГО	I	II			III
			A+B	A	B	
3+ родов	38	11	17	8	9	10
Артифициальные аборты в анамнезе, n						
нет	31	10	13	7	6	8
1	85	22	54	32	22	11
2	47	12	28	19	9	7
3+	38	11	13	7	6	14
Полостные гинекологические операции в анамнезе						
гистерэктомия (экстирпация матки)	9	2	2	2	–	3
<i>с придатками</i>	2	–	1	1	–	1
<i>без придатков</i>	7	2	1	1	–	4
субтотальная гистерэктомия (надвлагалищная ампутация матки)	6	1	3	2	1	5
консервативная миомэктомия	3	2	–	–	–	1
односторонняя аднексэктомия (сальпингофорэктомия)	6	2	3	3	–	1
двухсторонняя аднексэктомия (сальпингофорэктомия)	2	1	1	1	–	–
тубэктомия (сальпингэктомия)	4	1	2	–	2	1
другие гинекологические операции	2	–	1	1	–	1

Как следует из Таблицы 3.14, большая часть пациенток была в постменопаузе (n = 159; 79,1%), при этом только 14 (8,8%) женщин принимало МГТ, что соответствует общему удельному весу приверженности МГТ среди женщин «постсоветского пространства» (жительниц ранее входивших в СССР республик).

Как следует из Таблицы 3.15, отягощенная онкологическая наследственность имела место у 15 (7,46%) пациенток, ранее менархе и позднее наступление менопаузы было у 14 (6,97%) пациенток. Никотиновую зависимость и курение имело место у 34 (16,92%) пациенток, ожирение I–II степени зарегистрировано у 20 (9,95%) пациенток. Однако ранние первые роды (до 25 лет) и лактация в раннем возрасте имели место у 135 (67,16%) пациентки, что соответствовало ранее существовавшему укладу жизни.

Таблица 3.15 – Факторы риска РМЖ у пациентов, включенных в исследование

Наименование признака	Группы пациентов					
	ВСЕГО	I	II			III
			A+B	A	B	
Увеличивающие риск						
Мутации в генах, кодирующих топоизомеразу*	0	0	0	0	0	0
Отягощенная органная онкологическая наследственность	6	2	3	2	1	1
Отягощенная общая онкологическая наследственность**	9	2	5	3	2	2
Курение***	34	7	19	10	9	8
Избыточный вес#	20	8	11	6	5	1
Раннее менархе	6	1	3	2	1	2
Поздняя менопауза##	8	3	5	3	2	–
Длительный прием КОК†☼	3	1	–	2	–	–
Комбинированная МГТ (эстрогены + прогестагены)	12	3	8	8	–	1
Снижающие риск						
моноМГТ эстрогенами☼	2	–	1	1	–	1
Ранние первые роды‡	143	39	73	44	29	31
Лактация в раннем возрасте‡	135	38	68	40	28	29
<i>Примечание:</i> * – с учетом только известных данных; ** – только РЯ, рак желудка, рак поджелудочной железы и рак предстательной железы у родственников первой и второй линии родства, *** – курящие в момент диагностики РМЖ; # – наличие данных об ИМТ > 30 кг/м ² в момент начала специального лечения ЗНО. ## – после 55 лет; † – более 3-х лет; ‡ – до 25 лет; ☼ – данные факторы, влияющие на риск возникновения РМЖ, подвергаются сомнению.						

3.2.5. Возраст и противоопухолевая лекарственная терапия больных раком молочной железы, включенных в исследование

1. Возраст и противоопухолевая лекарственная терапия пациентов с люминальным фенотипом раком молочной железы

Социальный возраст в момент диагностики ЗНО женщин с люминальным фенотипом РМЖ представлен в Таблице 3.16. Как следует из Таблицы 3.16, возрастные параметры в изучаемых подгруппах люминального РМЖ достаточно сопоставимы и, при прочих равных факторах, позволяют оценить влияние гипо- и гипертиреоза на показатели выживаемости и экспрессию маркеров пролиферации

и ангиогенеза.

Таблица 3.16 – Распределение пациенток с метастатическим РМЖ (люминальный фенотип) в зависимости от тиреоидного статуса по возрасту

Наименование признака	Группы пациентов				
	ВСЕГО	I	II	III	I + III
Возраст в момент установления диагноза РМЖ, лет					
среднее значение, $M \pm m$	55,86±0,60	55,34±1,18	56,91±0,84	56,52±1,43	54,26±0,91
минимальное значение	45	47	45	47	45
максимальное значение	67	67	69	67	67
стандартное отклонение	5,93	6,34	6,23	6,55	6,45
медиана	56	54	57	58	55,2
25%-й перцентиль	50	50	52	51	50
75%-й перцентиль	59	56	62	61,5	60,25
Распределение признака в группах					
W	0,9638	0,8489	0,9767	0,9515	0,9381
A	1,048	1,628	0,3348	0,3592	0,9674
JB	4,675	4,399	1,627	1,048	3,113
MC	0,0647	0,0527	0,3113	0,409	0,1025
Примечание: A – критерий Андерсона – Дарлинга; JB – Харке – Бера; MC – процедура коррекции уровня значимости (по методу Монте-Карло); W – критерий Шапиро – Уилка.					

Как следует из Таблицы 3.17, для люминального фенотипа РМЖ ($n = 105$) после получения ИА [55] наиболее частым режимом противоопухолевой лекарственной терапии во второй линии было использование альтернативного ИА III поколения ($n = 53$; 50,48%), СМЭР были назначены в 36 (34,29%) случаев, остальные режимы ввиду ограниченной доступности применялись достаточно редко.

Таблица 3.17 – Режимы гормональной терапии II и последующих линий люминального РМЖ, у включенных в исследование больных РМЖ

Название режима	Описание режима	Вторая линия, n пациентов	Всего, n пациентов
Селективные модуляторы ЭР	тамоксифен	36	35
ИА III поколения	анастрозол	17	31
	летрозол	14	22
	экземестан	8	15
ИА III поколения + а-ГнРГ	ИА III поколения + а-ГнРГ	14	15
ИА III поколения + ингибиторы циклин-зависимых киназ	ИА III поколения + ингибиторы циклин-зависимых киназ	5	14
ИА III поколения + эверолимус	ИА III поколения + эверолимус	2	6
Необратимые антагонисты ЭР	Фулвестрант	1	15
Ингибиторы циклин-зависимых киназ	ингибиторы циклин-зависимых киназ	1	11
Прогестагены	мегестрола ацетат	–	2
	диеногест	–	1

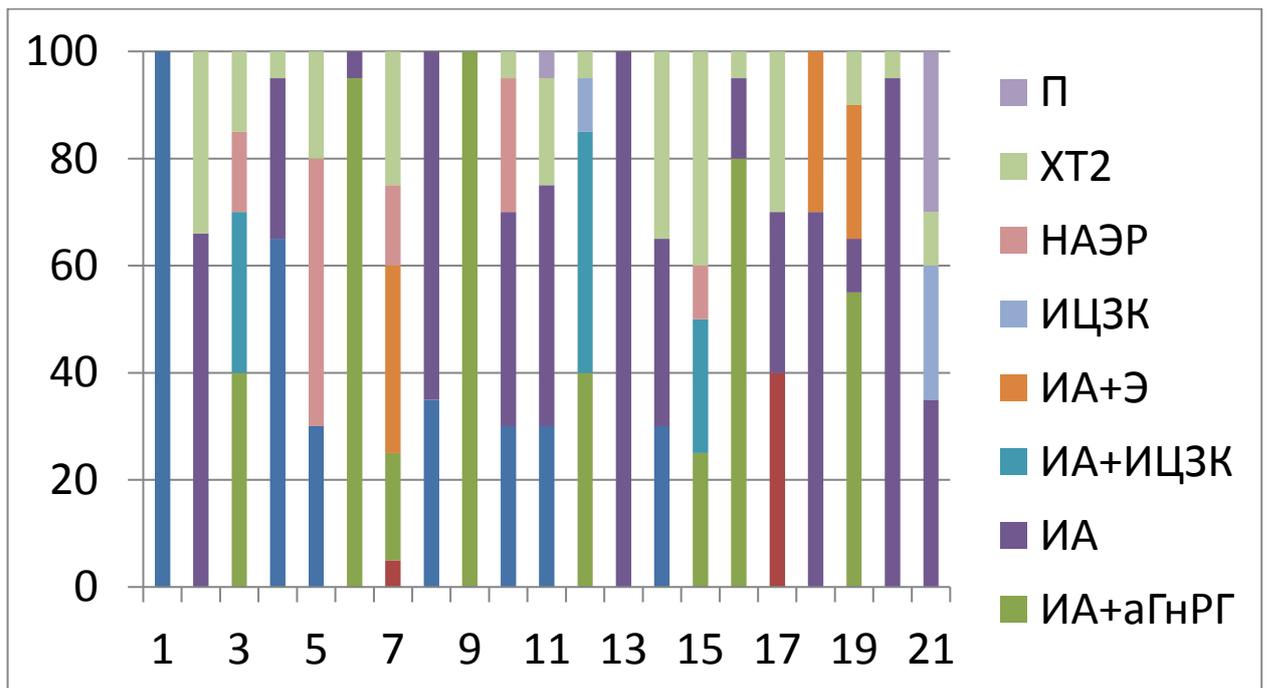


Рисунок 3.1 – История лекарственной терапии больных РМЖ (люминальный фенотипом) III (гипертиреоидной) группы после прогрессирования на фоне первой линии противоопухолевой лекарственной терапии

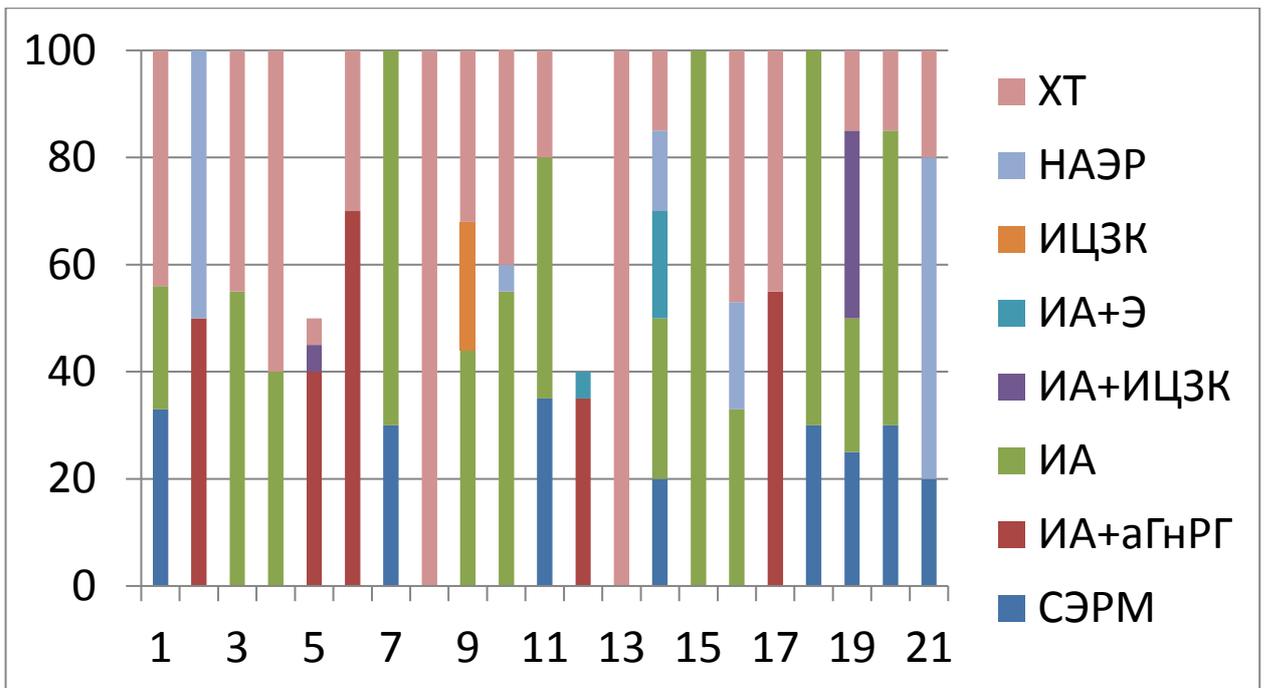


Рисунок 3.2 – История лекарственной терапии больных РМЖ (люминальный фенотип) ПИВ (медикаментозно компенсированный гипотиреоз) группы после прогрессирования на фоне первой линии противоопухолевой лекарственной терапии

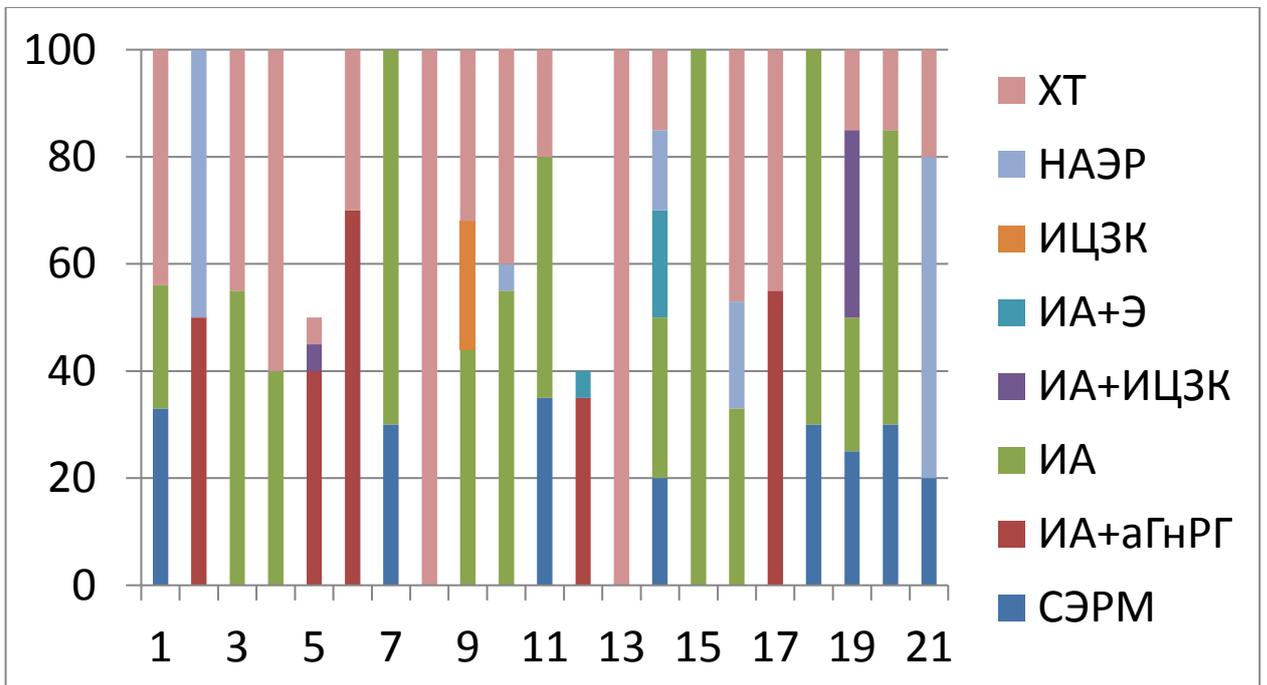


Рисунок 3.3 – История лекарственной терапии больных РМЖ (люминальный фенотип) ПА (условно эутиреоидной) группы

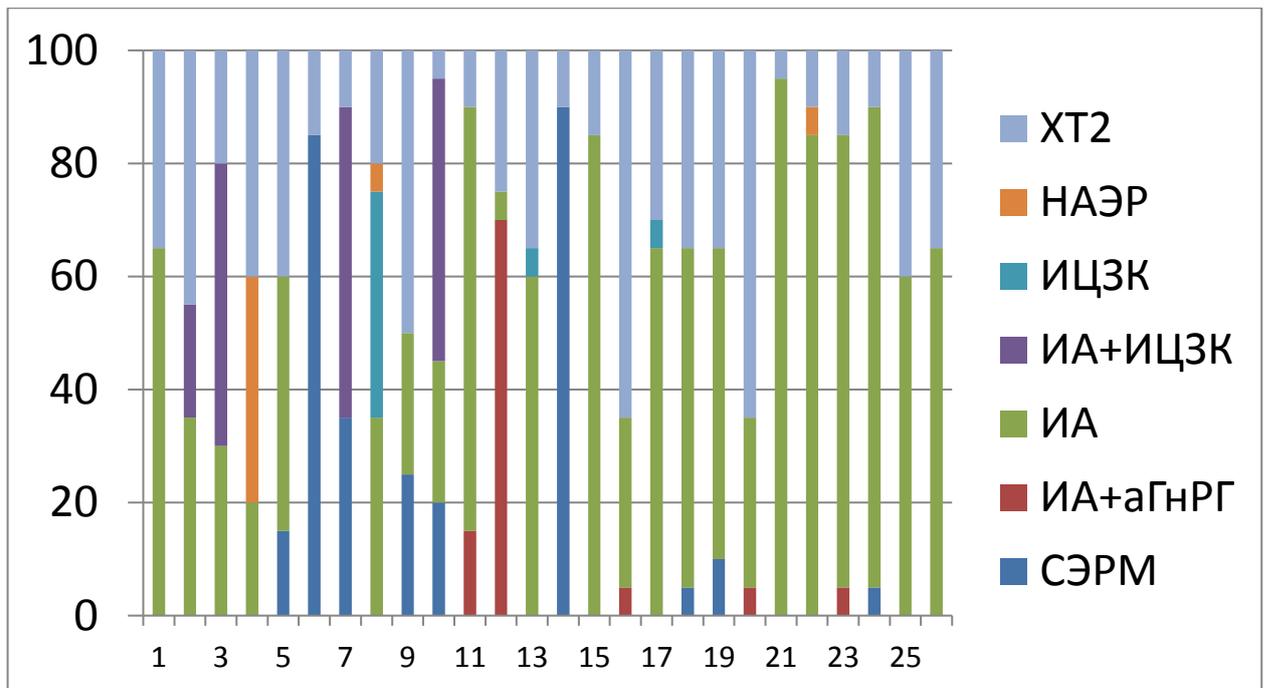


Рисунок 3.4 – История лекарственной терапии больных РМЖ (люминальный фенотипом) I (гипотиреоидной) группы после прогрессирования на фоне первой линии противоопухолевой лекарственной терапии

3.2.2. Клиническая характеристика пациентов с тройным-негативным фенотипом раком молочной железы

Социальный возраст женщин с тройным-негативным фенотипом РМЖ представлен в Таблице 3.18.

Таблица 3.18 – Распределение пациенток с метастатическим РМЖ (тройной-негативный фенотип) в зависимости от тиреоидного статуса по возрасту

Наименование признака	Группы пациентов				
	ВСЕГО	I	II	III	I + III
Возраст в момент установления диагноза РМЖ, лет					
среднее значение, М±m	57,30±0,70	57,15±1,53	57,84±0,90	56,05±1.52	56,69±1,09
минимальное значение	45	45	45	46	45
максимальное значение	70	69	70	66	69
стандартное отклонение	6,83	7,81	6,43	6,65	7,28
медиана	57	56	57	55	56
25%-й перцентиль	52	49,75	53	52	50
75%-й перцентиль	63	65	63	62	64,5

Продолжение таблицы 3.18

Наименование признака	Группы пациентов				
	ВСЕГО	I	II	III	I + III
Распределение признака в группах					
W	0,9649	0,9163	0,9707	0,9319	0,9324
A	0,8063	0,7604	0,4643	0,4268	0,9476
JB	4,04	2,011	1,115	1,293	3,112
MC	0,0806	0,1533	0,4651	0,2751	0,0964
<i>Примечание:</i> А – критерий Андерсона – Дарлингга; JB – Харке – Бера; MC – процедура коррекции уровня значимости (по методу Монте-Карло); W – критерий Шапиро – Уилка					

Как следует из Таблицы 3.18. возрастные параметры в изучаемых группах тройного-негативного РМЖ являются сопоставимы и, при прочих условно равных факторах, позволяют оценить влияние измененного тиреоидного статуса на показатели выживаемости и экспрессию маркеров пролиферации и ангиогенеза.

Таблица 3.19 – Режимы противоопухолевого лекарственного лечения РМЖ, применяемые у включенных в исследование больных РМЖ

Название режима	Описание режима	Первая линия, n пациентов	Всего, n пациентов
Химиотерапия			
Антрациклиновые режимы (без добавления таксанов)	АС	33	35
	ФАС	6	9
	САФ	7	7
	ФЕС	4	5
	другие	3	12
Таксан-содержащие режимы (с добавлением антрациклинов или без антрациклинов)	ТСь	16	34
	ТР	4	27
	паклитаксел 1 раз в 21 день	5	16
	паклитаксел еженедельно	3	41
	доцетаксел	4	23
Другие режимы	другие	3	10
	Винорелбин	1	27
	Гемцитабин + Цисплатин	2	8
	Цисплатин + Циклофосфамид	3	21
	Этопозид	–	6
	Другие	1	10

Как следует из Таблицы 3.19, наиболее частыми режимами противоопухолевой терапии тройного негативного РМЖ в первой линии лечения были антрациклин содержащие режимы (n = 53; 55,22%), на втором месте – таксан-

содержащие режимы (n = 35; 36,84%).

Таким образом, с учетом исключения пациенток с HER-позитивным фенотипом и метастатическим поражением головного мозга (как возможных особенностей течения ЗНО на фоне особенностей тиреоидного статуса) для решения поставленных задач было сформированы подгруппы люминального и тройного-негативного РМЖ.

3.3. Клиническая характеристика пациентов эпидемиологического сравнения

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.

Таблица 3.20 – Тиреоидный статус пациенток эпидемиологического исследования

Наименование признака	Группы пациенток		
	ВСЕГО (n = 2088)	Основная группа (n = 1135)	Группа сравнения (n = 953)
Заболевание (в анамнезе), влияющее на функцию ЩЖ			
Диффузный токсический зоб	851	851	–
Узловой токсический зоб	284	284	–
Аутоиммунный тиреоидит	152	–	152
Нет зарегистрированного заболевания ЩЖ	–	–	801
Тиреоидный статус*			
Длительно протекающий гипертиреоз (в анамнезе)	1115	1115	–
Гипертиреоз**	78	78	–
Эутиреоз (нормотиреоз)	917	116***	801†
Гипотиреоз‡	199	47	152
Медикаментозно компенсированный гипотиреоз (прием ЗГТ)	89	19	72
<i>Примечание:</i> * – определен на основании анамнеза в момент анализа онкозаболеваемости; ** – эпизодический гипертиреоз, требующий назначения тиреостатиков; *** – представлены данные о пациентах с гипертиреозом в анамнезе, у которых впоследствии имелись данные о тиреоидном статусе; † – отсутствие данных о тиреоидном статусе подразумевает условный тиреоз; ‡ – у части пациентов с ДТЗ и УТЗ в анамнезе после хирургического лечения развивался функциональный гипотиреоз			

Как следует из Таблицы 3.20, в основную группу сформировали пациенты с ДТЗ (n = 851) и УТЗ (n = 284). В группе сравнения у 152 женщин был зарегистрирован АИТ, при этом 72 из них получали ЗГТ L-тироксинном в различных дозах. С учетом того, что группа сравнения была частично подобрана по возрастным характеристикам, возможность сравнения изучаемых групп была соблюдена.

Таблица 3.21 – Распределение пациенток эпидемиологического исследования по возрасту*

Наименование признака	Группы пациентов		
	ВСЕГО (n = 2088)	Основная группа (n = 1135)	Группа сравнения (n = 953)
среднее значение	57,78	58,21	57,84
верхняя граница 95%-го ДИ	58,20	59,03	58,42
нижняя граница 95%-го ДИ	57,36	57,39	57,26
минимальное значение	45	45	45
максимальное значение	74	71	74
стандартное отклонение	6,39	6,21	6,38
медиана	58	59	59
25%-й перцентиль	54	54	54
75%-й перцентиль	61	62	60
Распределение признака в группах			
W	0,9556	0,9798	0,9556
A	2,219	0,335	2,219
JB	2,375	0,1004	2,375
MC	0,2253	0,9493	0,2232
<i>Примечание:</i> * – с учетом разного периода времени включения пациенток в исследование указан возраст на 31.12.2018; A – критерий Андерсона – Дарлингга; JB – Харке – Бера; MC – процедура коррекции уровня значимости (по методу Монте-Карло); W – критерий Шапиро – Уилка			

Как следует из Таблицы 3.22, у 17,80% пациенток длительность гипертиреоза от момента выявления до стабилизации состояния составила 48 месяцев и более.

Таблица 3.22 – Продолжительность гипертиреоза (тиреотоксикоза) у пациентов основной группы эпидемиологического исследования*

<i>Длительность заболевания</i>	<i>абс</i>	<i>%</i>
<i>до начала лечения заболевания ЩЖ</i>		
до 1 года	165	14,54
12–24 месяца	216	19,0
24–36 месяцев	139	12,25
более 3 лет	167	14,71
случайно выявленный гипертиреоз	91	8,02
нет данных	357	31,45
Всего	1135	100
<i>с учетом сроков лечения гипертиреоза</i>		
12–24 месяца	270	23,79
24–36 месяцев	139	12,25
36–48 месяцев	167	14,71
48–60 месяцев	143	12,60
более 5 лет	59	5,20
нет данных	357	31,45
Всего	1135	100
<i>Примечание: * – установлено со слов пациентов при телефонном анкетировании, при опросе на приеме и/или из медицинской документации</i>		

Как видно из Таблицы 3.23, пациентки получали разные дозы ЗГТ L-тироксина, при этом только одна пациентка получала комбинированную терапию сочетанием Т3 и Т4, что является следствием сложившейся в РФ практики компенсации недостаточности функции ЩЖ.

К моменту проведения опроса большинство 1788 (85,63%) пациенток обеих групп находилось в менопаузе, при этом приверженность МГТ составила 9,8%, что отражает приверженность, в целом, у российских женщин.

Таблица 3.23 – Заместительная гормональная терапия у пациентов эпидемиологического исследования*

Доза тироксина для ЗГТ, мкг	Основная группа		Группа сравнения	
	абс	%	абс	%
Доза левотироксина*				
25	–	0	6	8,33
37,5	–	0	5	6,94
50	6	31,59	7	9,72
75	1	5,26	29	40,28
88	–	0	1	1,39
100	4	21,05	3	4,17
112	–	0	16	22,22
125	5	26,32	1	1,39
137	2	10,53	1	1,39
150	1	5,26	3	4,17
Прием комбинированного препарата (Т3+Т4)	–	0	2	2,78
Изменение дозы в течение приема	14	73,68	53	73,61
Всего	19	100	72	100
Длительность ЗГТ				
от 1 до 3 лет	7	36,84	13	18,57
от 3 до 5и лет	9	47,37	13	18,57
от 5 до 10 лет	3	15,79	25	34,72
Более 10 лет	–	0	21	29,17
Сочетание с МГТ				
Количество пациенток в менопаузе*	987	86,96	801	84,05
Прием МГТ	103	10,44	72	8,99
<i>Примечание:</i> * – в момент проведения опроса				

Как следует из Таблицы 3.24, у 146 (12,86%) и 96 (10,07%) пациенток из группы гипертиреоза отмечали полостные гинекологические операции в анамнезе. Отсутствие беременностей, что само по себе является фактором риска возникновения РЯ, отмечали 101 (8,90%) и 86 (9,02%) пациенток из группы

длительно протекающего гипертиреоза и группы сравнения соответственно.

Таблица 3.24 – Акушерско-гинекологический статус у пациентов эпидемиологического исследования

<i>Наименование признака</i>	<i>Группы пациентов</i>		
	ВСЕГО (n = 2088)	Основная группа (n = 1135)	Группа сравнения (n = 953)
Менструальная функция (в момент анкетирования)			
сохранена	218	105	113
постменопауза	1788	987	801
нет данных	82	43	39
Количество беременностей, n			
отсутствие беременностей	187	101	86
< 3 беременностей	661	363	298
3–5 беременностей	859	461	398
> 5 беременностей	309	167	142
нет данных	82	43	39
Количество родов, n			
отсутствие родов	231	129	102
1 роды	731	412	319
2+ родов	1044	551	493
нет данных	82	43	39
Полостные гинекологические операции в анамнезе			
отмечают	242	146	96
не отмечают	1814	946	868
нет данных	82	43	39

Глава 4. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

4.1. Результаты экспериментального исследования

4.1.1. Частота возникновения рака молочной железы у мышей линии СЗН-А при измененном тиреоидном статусе

1. Частота возникновения рака молочной железы у мышей линии СЗН-А при индуцированном гипо- и гипертиреозе

В серии трех экспериментов, начатых в разное время года, общей численностью 285 самок инбредных мышей линии СЗН-А при индукции медикаментозного гипер- и гипотиреоза (путем добавления исследуемого агента в поилку с водой) в течение 48 недель время возникновения первых визуально и/или пальпаторно определяемых новообразований молочной железы отмечено на 21-й, 28-й, 33-й неделе эксперимента для гипер-, эу- и гипотиреоидных групп, соответственно.

Таблица 4.1 – Влияние гипо- и гипертиреоза средней степени на удельный вес возникновения РМЖ у мышей линии СЗН-А

Показатель	Группы лабораторных животных		
	гипотиреоидная	эутиреоидная	гипертиреоидная
количество	96	93	96
исследуемый агент	ПТУ	–	L-тироксин
степень измененного тиреоидного статуса	гипотиреоз средней степени	–	гипертиреоз средней степени
Удельный вес возникновения опухолей на 24-й неделе эксперимента, n (%)	0	0	7 (7,29)
Удельный вес возникновения опухолей на 36-й неделе эксперимента, n (%)	20 (20,83)	37 (39,8%)	48 (50,00)
χ^2 с поправкой Йейтса	7,180*	16,6 [†]	1,6*
уровень значимости (p)	0,008*	< 0,001 [†]	0,206*
φ-критерий	0,206*	0,305 [†]	0,103*
коэффициент сопряженности Пирсона	0,202*	0,292 [†]	0,102*
Удельный вес возникновения опухолей в момент окончания эксперимента, n (%)	29 (30,21)	57 (61,29)	83 (86,46)
χ^2 с поправкой Йейтса	17,171*	60,193 [†]	14,298*
уровень значимости (p)	< 0,001*	< 0,001 [†]	< 0,001*
φ-критерий	0,312*	0,570 [†]	0,287*
коэффициент сопряженности Пирсона	0,298*	0,496 [†]	0,276*

Примечание: * – по отношению к эутиреоидной группе; [†] – при сравнении гипо- и гипертиреоидных групп.

Удельный вес возникновения опухолей молочной железы по завершении серии экспериментов достоверно отличался в каждой группе лабораторных животных и составил 30,21%, 61,29%, и 86,46% для гипо-, эу-, и гипертиреоидной групп соответственно.

Таблица 4.2 – Динамика возникновения опухолей молочной железы у мышей линии СЗН-А при введении ПТУ и L-тироксина

Показатель	Группы лабораторных животных		
	гипотиреоидная	эутиреоидная	гипертиреоидная
Время возникновения первых, нед. эксперимента	33	28	21
25%-й удельный вес опухолей, нед. эксперимента	41	33	27
50%-й удельный вес опухолей, нед. эксперимента	–	40	36
75%-й удельный вес опухолей, нед. эксперимента	–	–	42

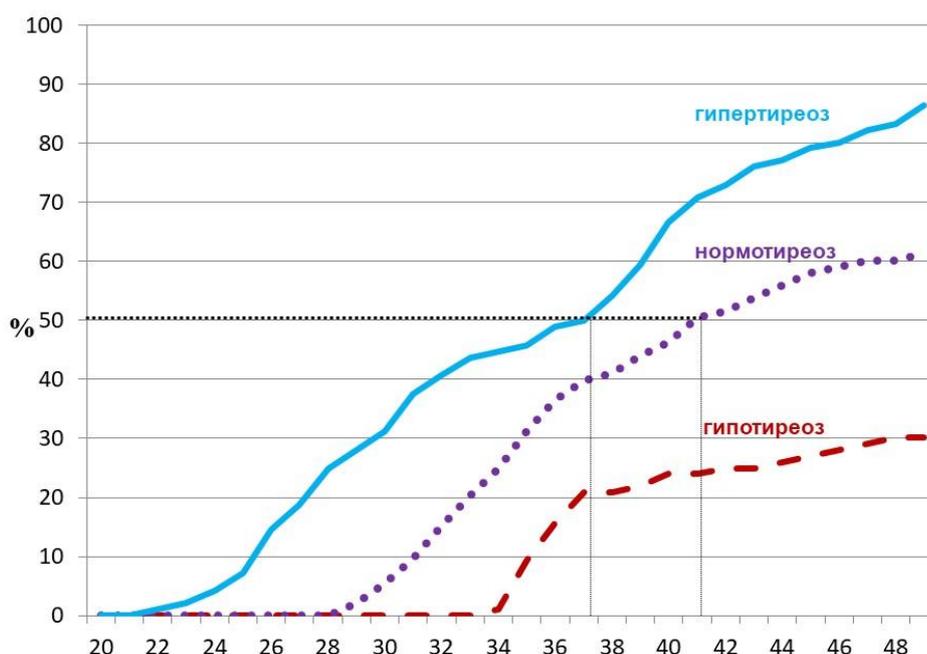


Рисунок 4.1 – Частота возникновения опухолей молочной железы у мышей линии СЗН-А на протяжении эксперимента.

Частота регистрации опухолей достигла 25% на 41-й, 33-й и 27-й неделях эксперимента для гипотиреоидной, эутиреоидной, и гипертиреоидной группы, соответственно. 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 гипотиреодной 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.

Следующим этапом нашего исследования было изучение дозозависимых эффектов йодотиронинов и тиреостатиков на частоту возникновения опухолей молочной железы у инбредных мышей линии СЗН-А.

2. Частота возникновения рака молочной железы у мышей линии СЗН-А при индуцированном L-тироксидом гипертиреозе различной интенсивности

Выполнен эксперимент по индукции экспериментального гипертиреоза различной степени (легкой, средней и тяжелой степени тяжести) путем замены воды в поилке на раствор L-тироксина различной концентрации *ad libidum* в группах мышей СЗН-А по 35 особей в каждой.

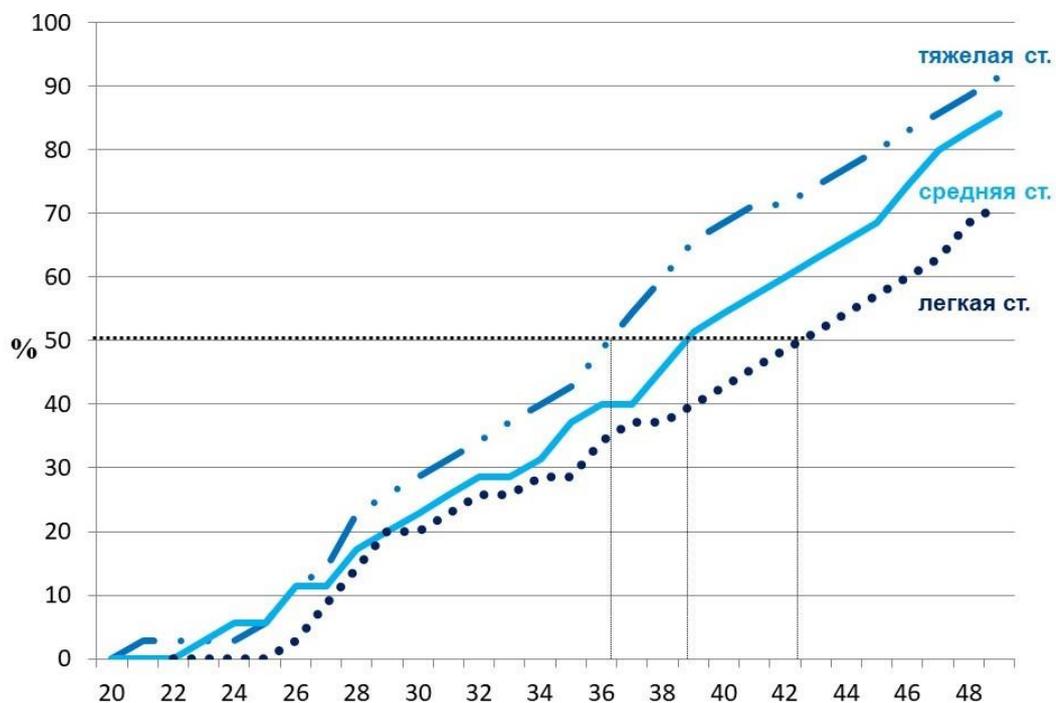


Рисунок 4.2 – Частота возникновения опухолей молочной железы у мышей линии СЗН-А при гипертиреозе различной интенсивности

Как следует из графика (см. Рисунок 4.2.) по окончании эксперимента частота возникновения опухоли молочной железы в группах индуцированного тяжелого

гипертиреоза и гипертиреоза легкой степени составила 91,43% и 71,43% соответственно ($\chi^2 = 4,63$; F-критерий = 0,0371, $p < 0,05$; ϕ -критерий = 0,257). Следует отметить, что существенных различий во времени возникновения новообразований не отмечалось – опухолей молочной железы, определяемых ранее 20-й недели индукции гипертиреоза не зарегистрировано.

3. Частота возникновения рака молочной железы у мышей линии СЗН-А при индуцированном тиреостатиками гипотиреозе различной интенсивности

Выполнен эксперимент по индукции экспериментального гипотиреоза различной степени (легкой, средней и тяжелой степени тяжести) путем замены воды в поилке на раствор ПТУ различной концентрации *ad libidum* в группах мышей СЗН-А по 40 особей в каждой. Как следует из графика (см. Рисунок 4.3) по окончании эксперимента частота возникновения опухоли молочной железы в группах индуцированного гипотиреоза различной степени составила от 30 до 35% и достоверно не отличалась между крайними группами ($\chi^2 = 0,228$; F-критерий = 0,643, $p > 0,05$; ϕ -критерий = 0,053).

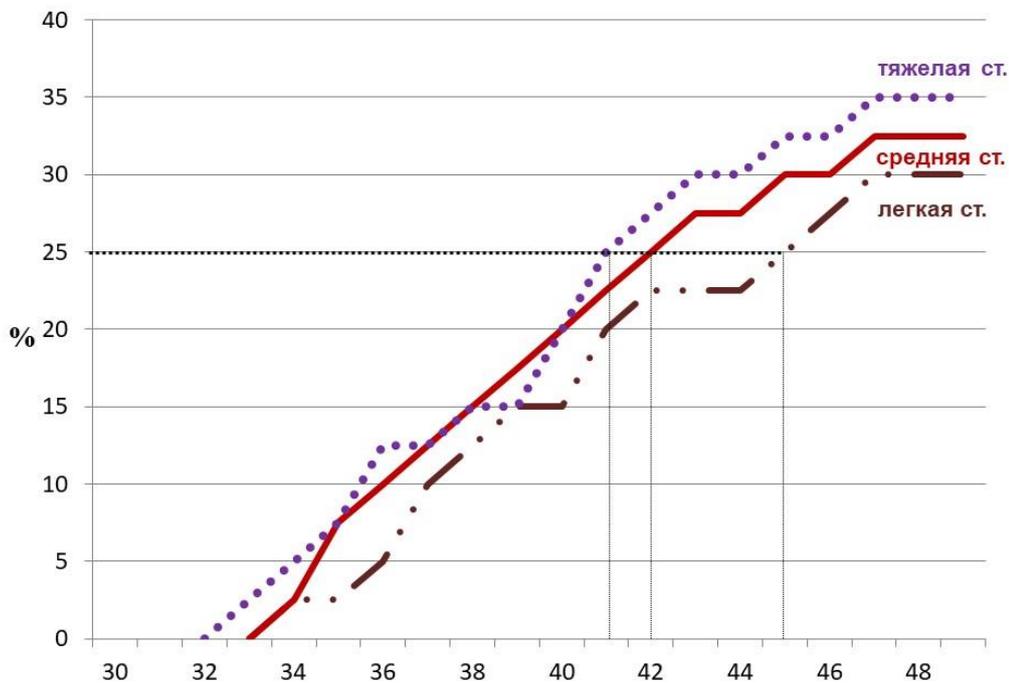


Рисунок 4.3 – Частота возникновения опухолей молочной железы у мышей линии СЗН-А с индуцированным гипотиреозом различной степени

Следует отметить, что существенных различий во времени возникновения новообразований не отмечалось – опухолей молочной железы, определяемых ранее 32-й недели индукции гипотиреоза не зарегистрировано.

С учетом полученных данных следующим этапом нашего исследования было изучение проканцерогенных свойств различных йодотиронинов: L-тироксина и трийодтиронина.

4. Частота возникновения рака молочной железы у мышей линии СЗН-А при индуцированном L-тироксином или лиотиронином гипертиреозе на фоне введения тиреостатиков

Выполнен эксперимент по индукции экспериментального гипертиреоза различными йодотиронинами путем внутрибрюшного введения Т4 и Т3 на фоне перорального введения ПТУ в трех группах мышей СЗН-А по 45 особей в каждой: одна группа – индукция среднетяжелого гипертиреоза с помощью Т4, две группы – индукция легкого и среднетяжелого гипертиреоза путем введения разных концентраций Т3.

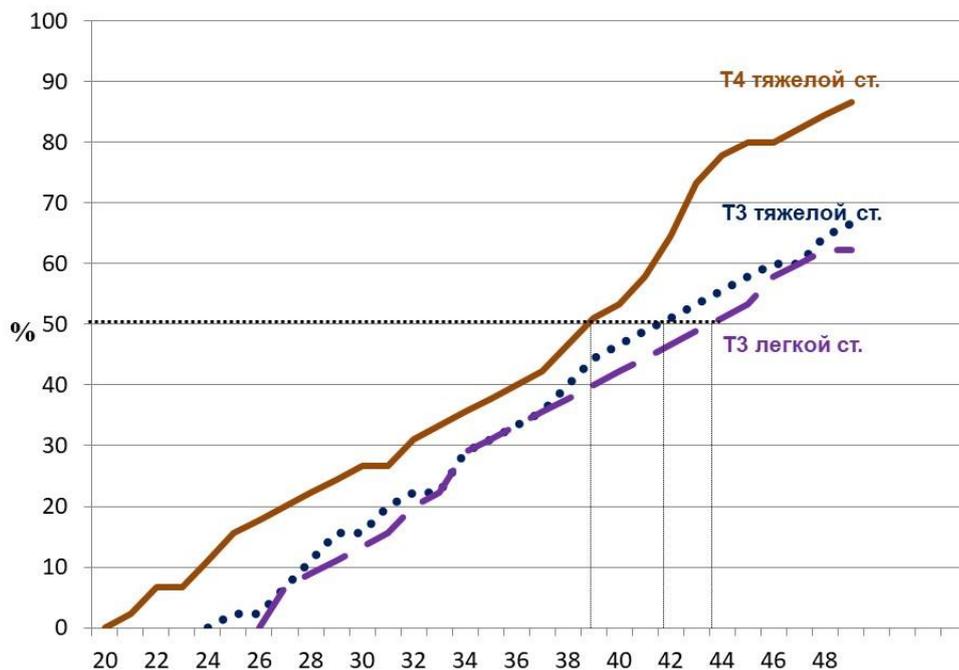


Рисунок 4.4 – Частота возникновения опухолей молочной железы у мышей линии СЗН-А при воздействии различных йодотиронинов (Т3 и Т4)

Как следует из графика (см. Рисунок 4.4) по окончании эксперимента частота возникновения опухоли молочной железы в группах лабораторных животных,

получавших одинаковые концентрации 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, что приближает Т3-индуцированный гипертиреоз к условно эутиреоидной группе.

5. Выводы по экспериментальной части исследования (на модели инбредных мышей линии СЗН-А)

1. На модели инбредных мышей линии СЗН-А при индукции тироксин-индуцированного гипертиреоза различной степени тяжести частота возникновения опухолей молочной железы в момент окончания эксперимента в группах индуцированного гипертиреоза тяжелой степени и гипертиреоза легкой степени достоверно отличалась и составила 91,43% и 71,43% соответственно ($\chi^2 = 4,63$; F-критерий = 0,0371, $p < 0,05$; ϕ -критерий = 0,257).

2. На модели инбредных мышей линии СЗН-А при индукции ПТУ-индуцированного гипотиреоза различной степени тяжести частота возникновения опухоли молочной железы в момент окончания эксперимента в группах индуцированного гипотиреоза тяжелой и легкой степени составила от 30 до 35% и достоверно не отличалась ($\chi^2 = 0,228$; F-критерий = 0,643, $p > 0,05$; ϕ -критерий = 0,053).

3. На модели инбредных мышей линии СЗН-А по окончании эксперимента частота возникновения опухоли молочной железы в группах лабораторных животных, получавших одинаковые концентрации Т4 и Т3, частота возникновения опухолей молочной железы в группе лабораторных животных с Т4-индуцированным гипертиреозом составила от 86,67% и была достоверно выше частоты возникновения опухолей в группе лабораторных животных с Т3-индуцированным гипертиреозом: 62,22% и 66,67% для Т3-индуцированного гипертиреоза легкой и средней степени тяжести (χ^2 с поправкой Йейтса = 3,975, $p = 0,047$; F-критерий = 0,0281, $p < 0,05$; ϕ -критерий = 0,236).

4.1.2. Влияние тиреостатиков и йодотиронинов на течение экспериментальной асцитной опухоли у лабораторных животных

1. Результаты влияния тиреостатиков и йодотиронинов на течение экспериментальной асцитной опухоли РЯ у беспородных крыс

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 культуры клеток РЯ. Каждая группа из пяти групп лабораторных животных включала 60 особей, при этом исследуемые субстанции вводились перорально через зонд за 3 дня до инокуляции опухолевых клеток.

Следует отметить, что течение экспериментальных опухолей сопровождалось развитием у лабораторных животных, в основном, асцитной формы заболевания. Кахексичная форма заболевания отмечалась гораздо реже, при этом удельный вес данного клинического варианта отличался у отдельных групп лабораторных животных. Визуально клинические варианты течения заболевания определялись увеличением объемов живота или истощением лабораторного животного, при этом различия визуально определялись с 4-5-го дня после инокуляции опухолевых клеток.

Таблица 4.3 – 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	Т4	38	63,33	22	36,67	5,057	0,041	0,025
	Т3	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 достоверности

В группе индуцированного тироксином гипертиреоза имело место достоверное увеличение удельного веса лабораторных животных с кахексичной формой заболевания. 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 кахексичной и асцитической формы течения экспериментальной опухоли соответственно), достоверных различий между клиническими вариантами течения опухолевого процесса не получено. Сравнение же продолжительности жизни лабораторных животных внутри гипертиреоидной группы с учетом высокого удельного веса данного признака методологически не корректно.

По данным аутопсии распространение опухолевого процесса в пределах брюшной полости регистрировалось у 100% лабораторных животных, при этом вне зависимости от клинического течения опухолевого процесса у всех лабораторных животных имел место асцит (от минимального до выраженного), а у лабораторных животных, проживших более 10–12 дней, регистрировали опухолевые узелки от 1–2 мм в большом сальнике, брыжейке тонкой и толстой кишки, париетальной и висцеральной брюшине.

Кумулятивные показатели продолжительность жизни лабораторных животных с экспериментальной асцитной опухолью РЯ в зависимости от введения тиреостатиков и йодотиронинов представлены в Таблице 4.4.

Таблица 4.4 – Влияние медикаментозно индуцированного тиреоидного статуса на продолжительность жизни крыс с асцитной опухолью

Показатель, дни	Гипертиреоз		Гипотиреоз		Группа сравнения	По всем группам
	T4	T3	ПГУ	Тирозол		
Показатели кумулятивной выживаемости (дни эксперимента)						
среднее значение	7,02	8,93	17,22	17,27	9,42	11,97
верхняя граница 95%-го ДИ	6,480	8,417	16,063	16,029	8,843	11,652
нижняя граница 95%-го ДИ	7,554	9,450	18,37	18,504	9,990	12,288
минимальное значение	4	4	4	5	5	4
максимальное значение	11	13	21	22	14	22
стандартное отклонение	2,08	1,99	4,46	4,79	2,22	5,51
медиана	7	9	19	20	9	9
25%-й перцентиль	5	7,25	16,25	17	8,25	8

Продолжение таблицы 4.4

Показатель, дни	Гипертиреоз		Гипотиреоз		Группа сравнения	По всем группам
	T4	T3	ПТУ	Тирозол		
75%-й перцентиль	8	11	20	20	11	10
Распределение признака в группах						
W	0,9362	0,9542	0,7442	0,7583	0,954	0,880
A	1,084	1,295	6,198	6,418	1,16	14,31
JВ	2,746	0,9128	28,9	17,32	0,5903	30,24
Достоверность значений*						
t-критерий	6,1135	1,254	12,118	11,518	–	–
p	< 0,05	0,213	< 0,001	< 0,001	–	–
U	798	1578	362	443	–	–
p	< 0,01	0,236	< 0,001	< 0,001	–	–
F-тест	1,140	1,233	4,048	4,659	–	–
p	0,617	0,424	2,5889E(-7)	1,8155E(-8)	–	–
<i>Примечание: * – по отношению к группе сравнения; A – критерий Андерсона – Дарлингга, JВ – критерий Харке – Бера, U – критерий Манна-Уитни, W – критерий Шапиро – Уилка.</i>						

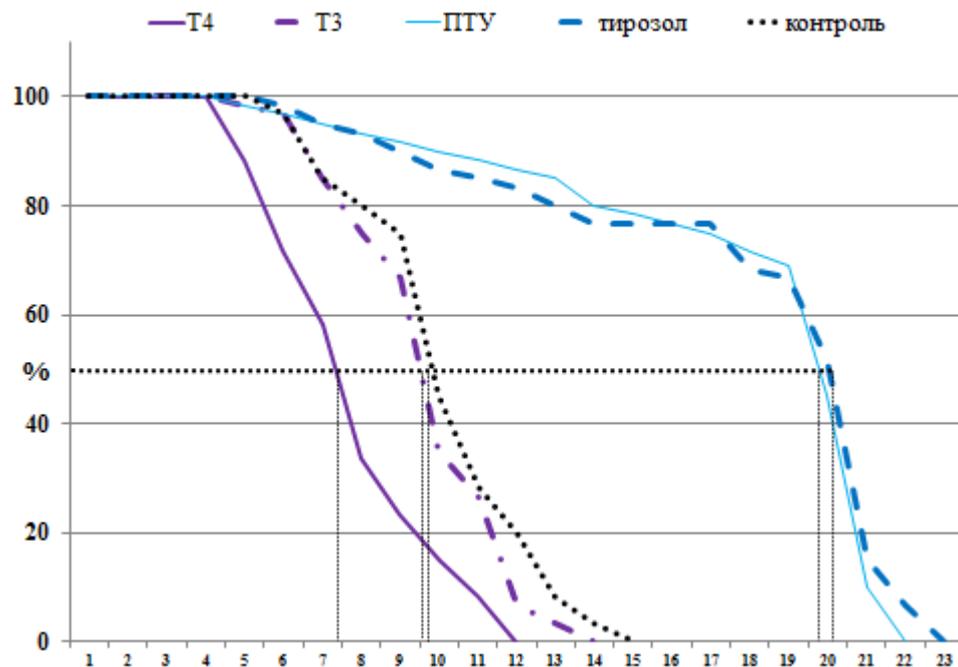


Рисунок 4.5 – Кривые выживаемости лабораторных животных (крыс) с перевиваемым РЯ, построенные по методу Е.Л.Каплана – П.Мейера

Статистический анализ распределения признака в группах

продемонстрировал, что практически во всех группах распределение не соответствовало нормальному. В связи с этим для проведения межгруппового анализа использовали показатели медианы продолжительности жизни (МПЖ) и применяли непараметрические методы статистического анализа. Как следует из Таблицы 4.4, 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.

В Таблице 4.5 приведены расчетные данные увеличения продолжительности жизни (%) лабораторных животных по отношению к группе сравнения в зависимости от вводимой субстанции.

Таблица 4.5 – Результаты выживаемости крыс с перевитой опухолью яичника в зависимости от индуцированного тиреоидного статуса

Название группы		СПЖ	МПЖ _м	МПЖ _г	УПЖ по отношению к группе сравнения, рассчитанная		
					по СПЖ	по МПЖ _м	по МПЖ _г
		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*

Примечания: МПЖ (СПЖ) – медиана (средняя) продолжительности жизни, МПЖ_м – математический расчет медианы продолжительности жизни, МПЖ_г – графический расчет медианы продолжительности жизни, УПЖ – увеличение продолжительности жизни, р – критерий статистической достоверности по отношению к группе сравнения, *р < 0,05

Как следует из Таблицы 4.5, с учетом сравнения МПЖ в округленных днях (сутках) в группе индуцированного Т4 и Т3–гипертиреоза составила 7,0 (5–8) и 9,0 (7,25–11,00) дней соответственно, в группе ПТУ- и тирозол-индуцированного гипотиреоза – 19 (16,25–20,00) и 20 (17–20) дней соответственно, в группе сравнения (условно контрольной) – 9 (8,25–11,00) дней. Увеличение МПЖ в группе индуцированного обеспечило увеличение продолжительности жизни на более, чем в два раза: от 108,7 (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.

2. Результаты влияния тиреостатиков и йодотиронинов на течение экспериментальной асцитной опухоли Эрлиха у беспородных мышей

Проведена оценка влияния введения различных тиреостатиков (ПТУ и тирозол) и йодотиронинов (Т4 и Т3) на продолжительность жизни беспородных мышей на модели опухолевого процесса, индуцированного внутрибрюшинным введением культуры клеток опухоли Эрлиха. Каждая группа из пяти групп лабораторных животных включала 30 особей, при этом исследуемые субстанции вводились перорально через зонд в день инокуляции опухолевых клеток.

Кумулятивные показатели продолжительность жизни лабораторных животных (беспородных мышей) с экспериментальной асцитной опухолью Эрлиха в зависимости от введения тиреостатиков и йодотиронинов представлены в Таблице 4.6.

Таблица 4.6. – Влияние медикаментозно индуцированного тиреоидного статуса на продолжительность жизни беспородных мышей с асцитной опухолью Эрлиха

Показатель, дни	Гипертиреоз		Гипотиреоз		Группа сравнения	По всем группам
	Т4	Т3	ПТУ	Тирозол		
количество лабораторных животных, n	40	40	40	40	40	200
Показатели кумулятивной выживаемости (дни эксперимента)						
среднее значение	11,5	12,675	17,1	17,7	15,125	14,82
верхняя граница 95%-го ДИ	11,98	13,208	16,42	18,341	15,65	15,127
нижняя граница 95%-го ДИ	11,02	12,142	15,982	17,059	14,60	14,513
минимальное значение	8	9	10	10	10	8
максимальное значение	19	20	22	23	20	23
стандартное отклонение	3,055	3,369	4,278	4,052	3,322	4,347
медиана	10	11	18	20	16	15
25%-й перцентиль	10	10	13	13,5	12,25	10
75%-й перцентиль	13,75	15	21	20	17	19

Продолжение таблицы 4.6

Показатель, дни	Гипертиреоз		Гипотиреоз		Группа сравнения	По всем группам
	T4	T3	ПТУ	Тирозол		
Распределение признака в группах						
W	0,8405	0,8286	0,8792	0,8627	0,9166	0,9179
A	2,779	2,842	1,636	2,478	0,993	5,772
JВ	6,612	5,902	3,949	4,107	2,358	16,2
МС	0,0294	0,0352	0,0658	0,0613	0,1451	0,049
Достоверность значений*						
t-критерий	5,08	3,275	2,3063	3,1081	–	–
p	< 0,05	< 0,05	0,792	0,0026	–	–
U	328	478,5	563	476,5	–	–
p	< 0,01	0,0019	0,0207	0,0021	–	–
F-тест	1,1823	1,029	1,6581	1,488	–	–
p	0,603	0,8727	0,0143	0,0593	–	–
<i>Примечание: * – по отношению с группой сравнения; А – критерий Андерсона – Дарлинга, JВ – критерий Харке – Бера, МС – процедура коррекции уровня значимости (по методу Монте-Карло); U – критерий Манна – Уитни, W – критерий Шапиро – Уилка.</i>						

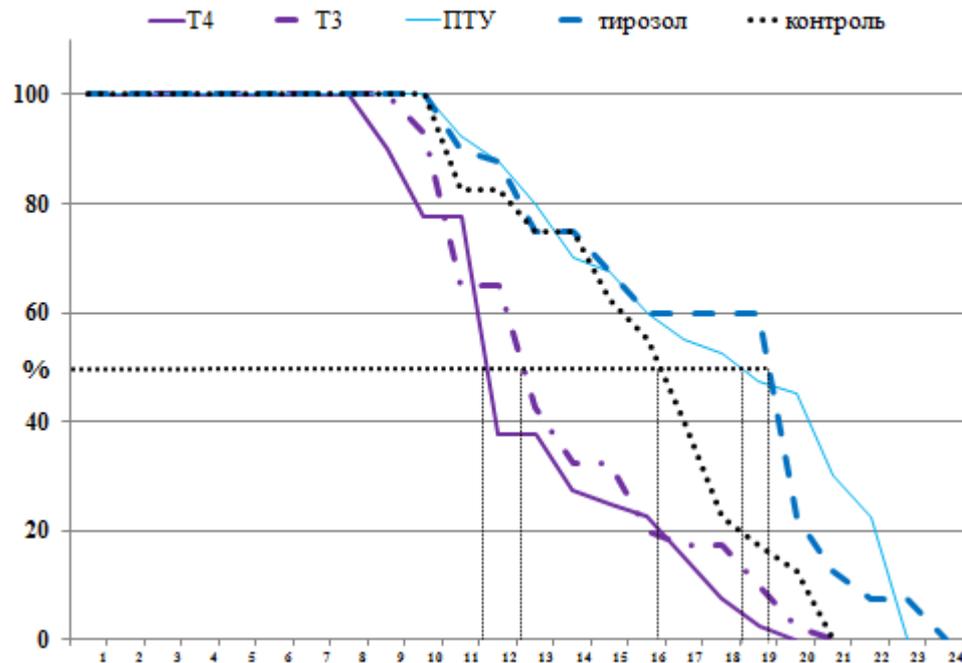


Рисунок 4.6 – Кривые выживаемости лабораторных животных (беспородных мышей) с асцитной опухолью Эрлиха, построенные по методу Е.Л. Каплана – П.Мейера

Статистический анализ распределения признака в группах продемонстрировал, что большинстве групп распределение признака соответствовало нормальному. В связи с этим для проведения межгруппового анализа использовали показатели как СПЖ, так и МПЖ.

В Таблице 4.7. приведены расчетные данные увеличения продолжительности жизни (%) лабораторных животных по отношению к группе сравнения в зависимости от вводимой субстанции.

Таблица 4.7 – Результаты выживаемости беспородных мышей с асцитной опухолью Эрлиха в зависимости от медикаментозно измененного тиреоидного статуса

Название группы		СПЖ	МПЖ _м	МПЖ _г	УПЖ по отношению к группе сравнения, рассчитанная		
					по СПЖ	по МПЖ _м	по МПЖ _г
		дни			%		
Группа сравнения		15,125	16	15,8	–	–	–
Гипертиреоз	Т4	11,5	10	11,1	-23,97	-37,5*	-29,75*
	Т3	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

Примечания: МПЖ (СПЖ) – медиана (средняя) продолжительности жизни, МПЖ_м – математический расчет медианы продолжительности жизни, МПЖ_г – графический расчет медианы продолжительности жизни, УПЖ – увеличение продолжительности жизни, р – критерий статистической достоверности по отношению к группе сравнения, *р < 0,05

Как следует из Таблицы 4.7, по отношению к группе сравнения отмечалось увеличение продолжительности жизни лабораторных животных в группах гипотиреоза и, наоборот, уменьшение данного параметра в группах гипертиреоза, однако данная тенденция была не столь очевидна как в эксперименте с крысами. Индукция гипертиреоза, вне зависимости от используемого йодотиронина, привело к достоверному снижению МПЖ и обеспечило снижение продолжительности жизни на 30,0% (в диапазоне 29,75–37,5%) по отношению к группе сравнения. В группе индуцированного гипотиреоза по отношению к группе сравнения при сравнении МПЖ_м отмечалось увеличение продолжительности жизни до 25,0%. При сравнении значений в «противоположных» группах гипо- и гипотиреоза отмечались достоверные различия в показателях МПЖ.

3. Выводы по экспериментальной части исследования (на модели перевиваемой асцитной опухоли)

1. Индуцированный пероральным введением тиреостатиков гипотиреоз вне зависимости от используемого тиреостатика приводит к достоверному увеличению продолжительности жизни лабораторных животных (беспородных крыс) с перевиваемым раком яичника не менее, чем на 83,3% по отношению к группе сравнения.

2. При индуцированном пероральным введением тироксина лабораторным животным (беспородные крысы) с перевиваемым раком яичника гипертиреозе удельный вес особей с кахексичной формой течения опухолевого процесса составил 36,67% и был достоверно выше данного признака в группе сравнения ($\chi^2 = 5,057$; F-критерий = 0,041, $p = 0,025$).

3. На модели лабораторных животных (беспородные мыши) с перевиваемой асцитной опухолью Эрлиха с введение йодотиронинов и тиреостатиков приводило к достоверному снижению (на 30,0%; 29,75–37,5%) и увеличению (на 12,5–25,0% в зависимости от используемого тиреостатика) продолжительности жизни лабораторных животных соответственно.

4.1.3. Влияние тиреостатиков и йодотиронинов на экспериментальный канцерогенез, вызванный введением N-нитрозо-N-метилмочевины

Следующим этапом нашего исследования было изучение влияния измененного тиреоидного статуса, вызванного введением йодотиронинов и тиреостатиков на химически индуцированный введением НММ канцерогенез молочной железы и толстой кишки. Так как признанной модели химически индуцированного канцерогенами РЯ не существует, то индукция опухолей толстой кишки, ранее считавшихся гормонально-зависимыми, является допустимой моделью дополнительной проверки изучаемой теории. Для индукции опухолей НММ вводилась в область 6 каудальных молочных желез. Длительность эксперимента каждого эксперимента составила 32 недели, после чего всех животных оставшихся самок крыс выводили из эксперимента и подвергали частичной аутопсии.

1. Влияние тиреостатиков и йодотиронинов на частоту возникновения рака молочной железы у беспородных крыс, вызванных введением N-нитрозо-N-метилмочевины

Частота возникновения химически индуцированных опухолей молочной железы была максимальной в группе индуцированного L-тироксинном 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 (ПГУ и тирозол) в аналогичных режимах введения частота возникновения опухолей практически не отличалась (43,33 и 46,67%).

В группе лабораторных животных, получавших Т3, частота возникновения опухолей толстой кишки была недостоверно меньше, чем при индукции Т4-гипертиреоза: 66,67 и 76,67% соответственно.

Таблица 4.8 – 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 опухольми)*	Кол-во опухолей (кол-во адено- карцином)	Коэффициент множественно- сти	
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	ПГУ	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.

Однако при проведении межгруппового анализа достоверные различия были у групп с индуцированным гипотиреозом по отношению к группе Т4-индуцированного гипертиреоза.

Таблица 4.9 – Статистический анализ в группах лабораторных животных с НММ-индуцированным раком молочной железы

№ группы	Название группы	n	Число крыс с ОПУХОЛЯМИ	Достоверность по отношению к IV (группа ПТУ-гипотиреоза)			Достоверность по отношению к группе сравнения		
				Точный критерий Фишера	χ^2	χ^2 с поправкой Йетса	Точный критерий Фишера	χ^2	χ^2 с поправкой Йетса
I	НММ (группа сравнения)	20	11	0,654	0,270	0,565	–	–	–
II	НММ + гипертиреоз (Т ₃)	30	23	6,944*	5,625*	0,0169*	2,589#	1,689	0,131
III	НММ + гипертиреоз (Т ₄)	30	20	3,300#	2,424	0,078#	0,693	0,287	0,553
IV	НММ + гипотиреоз (ПТУ)	30	13	–	–	–	0,565	0,654	0,270
V	НММ + гипотиреоз (тирозол)	30	14	0,067	0	0,802	0,333	0,083	0,580

Примечание: * – достоверность различий при $p < 0,05$; # – тенденция к различию признаков: $0,1 > p > 0,05$; при сравнении данных V и II групп; $\chi^2 = 5,711$; F-критерий = 0,0199; $p < 0,05$

2. Влияние тиреостатиков и йодотиронинов на частоту возникновения рака толстой кишки у беспородных крыс, вызванных введением N-нитрозо-N-метилмочевины

В эксперименте по влиянию измененного введением тиреостатика (ПТУ) и йодотиронинов (Т₄ и Т₃) тиреоидного статуса на частоту химически индуцированных опухолей толстой кишки было установлено, что на конец эксперимента отмечался различный удельный вес (частота возникновения) опухолей толстой кишки.

Таблица 4.10 – 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)	Коэффициент множественности
I	МНМ	группа сравнения	22 (21)	47,6% (10)	13 (10)	0,62±0,10
II	МНМ	гипертиреоидная Т ₃	22 (21)	53,4% (11)	15 (11)	0,71±0,11
III	МНМ	гипертиреоидная Т ₄	22 (20)	70,0% (14)	23 (16)	1,15±0,12
IV	МНМ	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.

Как следует из Таблицы 4.10, частота возникновения химически индуцированных опухолей была максимальной в группе индуцированного L-тироксином гипертиреоза и минимальной в группе индуцированного ПТУ гипотиреоза и составила 70,0 и 27,3% соответственно ($p < 0,05$). При индукции гипертиреоза в группе лабораторных животных, получавших Т₃, частота возникновения опухолей толстой кишки была меньше, чем при Т₄-индуцированном гипертиреозе: 50,3 и 70,0% соответственно. Показатели статистического анализа между группами представлены в Таблице 4.11.

Таблица 4.11 – Статистический анализ в группах лабораторных животных с НММ-индуцированным канцерогенезом толстой кишки

№ группы	Название группы	n1	Число крыс с опухолями	Достоверность по отношению к IV (группе гипотиреоза)			Достоверность по отношению к I (группа НММ-контроля)		
				Точный критерий Фишера	χ^2	χ^2 с поправкой Йетса	Точный критерий Фишера	χ^2	χ^2 с поправкой Йетса
I	НММ-контроль	21	(10)	0,215	1,90	1,13	1,0	0	0,95
II	НММ + гипертиреоз (Т ₃)	21	(11)	0,124	2,83	1,88	0,769	0,095	0
III	НММ + гипертиреоз (Т ₄)	20	(14)	0,012*	7,67*	6,05*	0,208	2,114	1,293
IV	НММ + гипотиреоз (ПТУ)	22	(6)	1,0	0	0,115	0,215	1,904	1,132

Примечание: * – достоверность различий при $p < 0,05$

3. Морфологические изменения молочной железы и толстой кишки у беспородных крыс, вызванных введением N-нитрозо-N-метилмочевины

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

Однако особый интерес представляют интактные образцы ткани органов-мишеней (без развития опухоли), что можно трактовать как совокупность изменений, которые при длительном воздействии гипер- и гипотиреоза являются фоновым состоянием, влияющим на скорость «естественной истории развития опухоли». При гипертиреозе в слизистой оболочке толстой кишки выявлена гипертрофия слизистой оболочки (Рисунок 4.7), увеличение числа митозов с

наличием апоптотических телец среди эпителия желез слизистой оболочки кишки (Рисунок 4.8), при этом в подслизистой основе преобладали явления склероза. Во всех отделах кишки отмечалась увеличение выраженности лимфоидной инфильтрации относительно нормы от умеренной до выраженной (Рисунок 2). При гипотиреозе, напротив, отмечалась гипотрофия слизистой оболочки толстой кишки (Рисунок 4.9), наряду с этим определяется увеличение числа фибробластов и фиброцитов непосредственно в толще слизистой оболочки. В подслизистой основе при длительно протекающем гипотиреозе преобладали явления склероза (Рисунок 4.10).

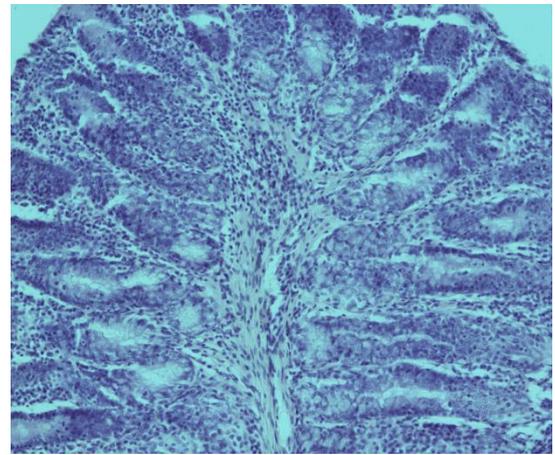


Рисунок 4.7 – Гипертрофия слизистой оболочки толстой кишки на фоне активности гипертиреоза. Окраска: гематоксилин и эозин. Ув. $\times 50$

Рисунок 4.8 – Повышенная митотическая активность на фоне гипертиреоза. Окраска: гематоксилин и эозин. Ув. $\times 200$

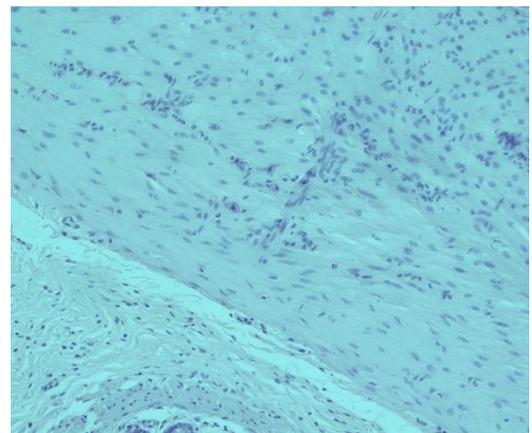
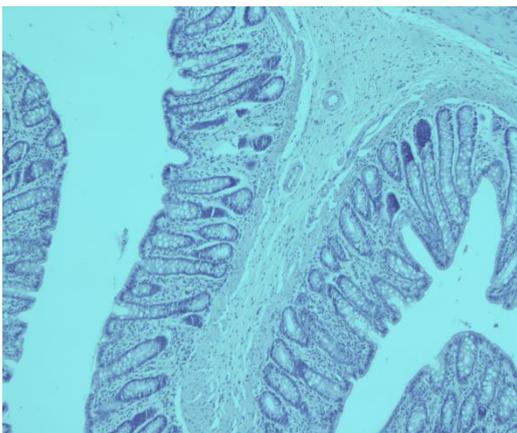


Рисунок 4.9 – Гипотрофия слизистой оболочки толстой кишки на фоне гипотиреоза. Окраска: гематоксилин и эозин. Ув. $\times 100$

Рисунок 4.10 – Склероз подслизистой основы толстой кишки на фоне гипотиреоза. Окраска: гематоксилин и эозин. Ув. $\times 100$

В молочной железе лабораторных животных (мыши линии СЗН-А и 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.

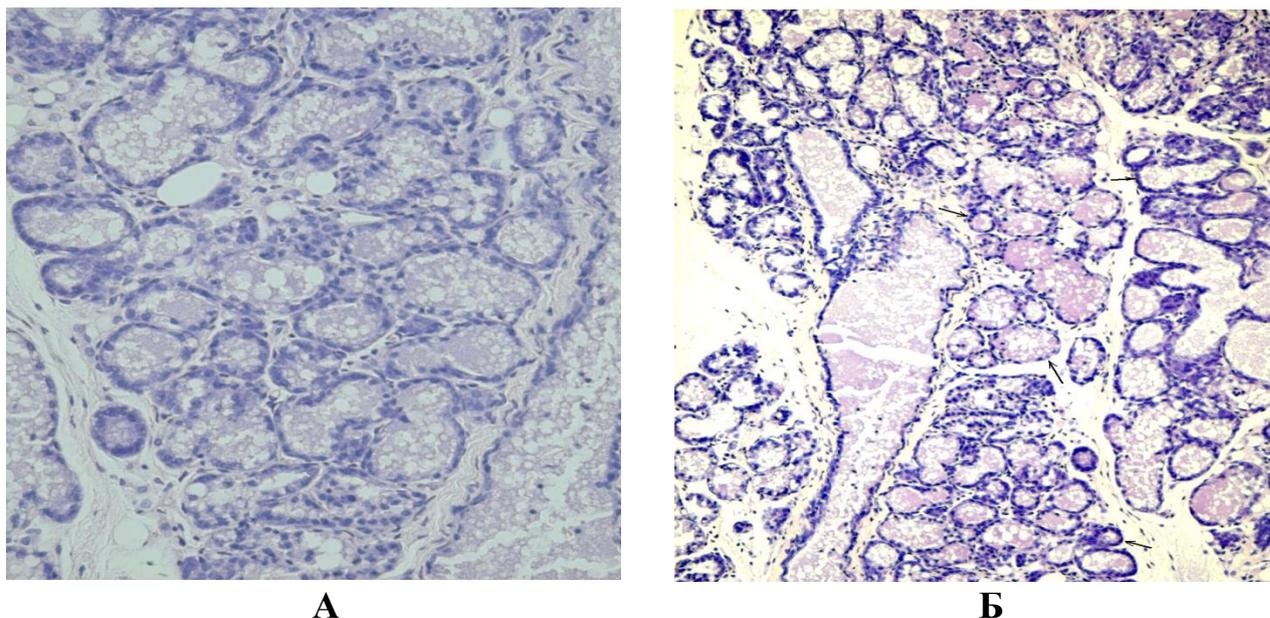


Рисунок 4.11 – Морфологические изменения тканей молочной железы у мышей с индуцированным и длительно протекающим гипотиреозом. Атрофические изменения эпителия млечных ацинусов. Окраска гематоксилином и эозином. **А** – ок. 10, об. 10; **Б** – ок. 10, об. 20

4. Выводы по экспериментальной части исследования (на модели химически индуцированных опухолей)

1. На модели химически индуцированных N-нитрозо-N-метилмочевинной опухоли молочной железы у беспородных крыс частота возникновения опухолей молочной железы была максимальной в группе индуцированного L-тироксинем гипертиреоза и минимальной в группе индуцированного гипотиреоза, вне зависимости от используемого тиреостатика и составила 76,67 и 43,33% соответственно ($p < 0,05$).

2. На модели химически индуцированных N-нитрозо-N-метилмочевинной опухоли толстой кишки у беспородных крыс частота возникновения опухолей толстой кишки была максимальной в группе индуцированного L-тироксинем

гипертиреоза и минимальной в группе индуцированного ПТУ гипотиреоза и составила 70,0 и 27,3% соответственно ($p < 0,05$), при этом частота возникновения опухолей толстой кишки в группе Т3-индуцированный гипертиреоза составила 50,3% и достоверно отличалась от данного показателя в группе Т4-индуцированного гипертиреоза.

3. Морфологические особенности нетрансформированных тканей молочной железы и толстой кишки при гипотиреозе характеризуются выраженными атрофическими изменениями железистого эпителия вне зависимости от используемого тиреостатика.

4. Морфологические особенности нетрансформированных тканей молочной железы и толстой кишки при гипотиреозе характеризуются выраженной гиперплазией и гипертрофией железистых элементов, фиброзными изменениями и выраженной лимфоидной инфильтрацией стромы.

4.2. Результаты иммуногистохимического исследования

4.2.1. Экспрессия VEGF в опухолевой ткани

Экспрессия маркера ангиогенеза VEGF в опухолевой ткани РЯ представлен в Таблице 4.12.

Таблица 4.12 – Экспрессия маркера пролиферации VEGF в опухолевой ткани больных РЯ, различающихся по тиреоидному статусу

Наименование признака	Группы пациентов					
	ВСЕГО	I	II			III
			A+B	A	B	
Количество образцов*	156	41	80	42	38	35
Позитивная экспрессия VEGF, n (%)**	51 (32,69)	7 (17,07)	26 (32,5)	13 (30,95)	13 (34,21)	18 (51,43)
0–10	120	37	61	31	30	22
11–20	24	4	14	8	6	6
более 20	12	0	5	3	2	7
Минимальное значение	0	0	0	0	0	0
Максимальное значение	40	15	40	25	40	40
Среднее значение	4,90±0,75	1,71±0,61	4,43±0,93	4,79±1,28	4,03±1,37	9,74±2,27

Продолжение таблицы 4.12

Наименование признака	Группы пациентов					
	ВСЕГО	I	II			III
			A+B	A	B	
Медиана	0	0	0	0	0	3
25%-й перцентиль	0	0	0	0	0	0
75%-й перцентиль	5	0,5	5	10	5	20
Распределение признака в группах						
W	0,598	0,507	0,604	0,622	0,556	0,744
A	26,23	8,949	14,02	7,529	6,779	3,61
JB	237,7	84,29	101,2	14,52	132,9	8,152
p(MC)	0,0001	0,0001	0,0002	0,0081	0,0001	0,019
Достоверность значений**						
t-критерий	–	1,976	3,662 [#]	–	–	2,588
p	–	0,513	0,0015	–	–	0,035
U	–	1482	471,5	–	–	1068
p	–	0,276	0,0031	–	–	0,019
F-тест	–	4,571	11,834	–	–	2,589
p	–	0,0097	0,0007	–	–	0,047
<i>Примечание:</i> * – ИГХ проводилась в образцах серозной карциномы высокой степени злокачественности, ** – в группах гипо- и гипертиреоза выполнялось сравнение признака по отношению II группе; [#] – в данном столбце указано различие между I и III группами; A – критерий Андерсона – Дарлингга, JB – критерий Харке – Бера, MC – процедура коррекции уровня значимости (по методу Монте-Карло); U – критерий Манна – Уитни, W – критерий Шапиро – Уилка						

Таким образом, как следует из Таблицы 4.12, средний уровень экспрессии маркера ангиогенеза VEGF, выраженный в удельном весе позитивных по искомому антигену клеток, в гипертиреоидной группе составил $9,74 \pm 2,27\%$ и был достоверно выше, чем в эу- и гипотиреоидных группах, при этом достоверных различий в уровнях экспрессии между эу- и гипотиреоидными группами отмечались только в случае использования определенных методов статистического анализа (F-теста).

Экспрессия маркера ангиогенеза в опухолевой ткани РМЖ представлены в Таблице 4.13.

Таблица 4.13 – Экспрессия маркера ангиогенеза VEGF в опухолевой ткани больных люминальным типом РМЖ, различающихся по тиреоидному статусу

Наименование признака	Группы пациентов					
	ВСЕГО	I	II			III
			A+B	A	B	
Количество образцов*	79	21	40	21	18	18
Позитивная экспрессия, n (%)**	42	13	25	14	11	15
Минимальное значение	0	0	0	0	0	0
Максимальное значение	28	20	18	18	18	28
Среднее значение	9,12±0,88	8,05±1,17	8,57±1,19	8,57±1,70	8,57±1,7	11,67±1,97
Медиана	8	7	7	7	7	12
25%-й перцентиль	0	0	0	0	0	4,5
75%-й перцентиль	16	16,5	15,75	16,5	16,5	17,25
Распределение признака в группах						
W	0,87	0,831	0,794	0,799	0,799	0,958
A	4,085	1,287	3,359	1,633	1,633	0,226
JB	6,348	2,383	5,488	2,744	2,744	0,553
p (MC)	0,035	0,10	0,040	0,084	0,081	0,681
Достоверность значений**						
t-критерий	–	0,252	1,383 [#]	–	–	1,393
p	–	0,810	0,171	–	–	0,179
U	–	434	145,5	–	–	310
p	–	0,922	0,22	–	–	0,267
F-тест	–	1,077	1,091	–	–	1,175
p	–	0,639	0,808	–	–	0,567
<i>Примечание:</i> * – ИГХ проводилась в образцах серозной карциномы высокой степени злокачественности, ** – в группах гипо- и гипертиреоза выполнялось сравнение признака по отношению II группе; [#] – в данном столбце указано различие между I и III группами; A – критерий Андерсона – Дарлинга, JB – критерий Харке – Бера, MC – процедура коррекции уровня значимости (по методу Монте-Карло); U – критерий Манна – Уитни, W – критерий Шапиро – Уилка						

Таким образом, как следует из Таблицы 4.13, 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.

Таблица 4.14 – Экспрессия маркера ангиогенеза VEGF в опухолевой ткани больных с тройным-негативным типом РМЖ, различающихся по тиреоидному статусу

Наименование признака	Группы пациентов					
	ВСЕГО	I	II			III
			A+B	A	B	
Количество образцов*	73	20	36	19	18	17
Позитивная экспрессия, n (%)**	50	11	25	11	14	14
Минимальное значение	0	0	0	0	0	0
Максимальное значение	40	22	35	35	33	40
Среднее значение	10,96±1,35	6,65±1,71	9,54±1,70	8,74±2,28	10,38±2,58	19,11±3,49
Медиана	7,5	4	5	5	6	18
25%-й перцентиль	0	0	0	0	0	6
75%-й перцентиль	18,5	12,75	18	15	20,5	33,5
Распределение признака в группах						
W	0,858	0,827	0,853	0,827	0,856	0,915
A	3,392	1,333	1,918	1,195	1,008	0,442
JB	9,435	2,314	4,115	2,974	1,927	1,442
p (MC)	0,0174	0,101	0,059	0,071	0,129	0,202
Достоверность значений**						
t-критерий	–	1,099	3,362	–	–	2,788
p	–	0,277	0,004	–	–	0,021
U	–	319,5	84	–	–	191,5
p	–	0,387	0,009	–	–	0,021
F-тест	–	1,825	3,552	–	–	1,946
p	–	0,164	0,009	–	–	0,071
<i>Примечание:</i> * – ИГХ проводилась в образцах серозной карциномы высокой степени злокачественности, ** – в группах гипо- и гипертиреоза выполнялось сравнение признака по отношению II группе; # – в данном столбе указано различие между I и III группами; A – критерий Андерсона – Дарлинга, JB – критерий Харке – Бера, MC – процедура коррекции уровня значимости (по методу Монте-Карло); U– критерий Манна – Уитни, W – критерий Шапиро – Уилка						

Таким образом, как следует из Таблицы 4.14, средний уровень экспрессии маркера ангиогенеза VEGF в опухолевой ткани больных трижды-негативным РМЖ с гипертиреозом составил 19,11±3,49% (95%-й ДИ 11,72–26,52) и был достоверно выше, чем в эу- и гипотиреоидных группах, при этом достоверных различий в

уровнях экспрессии между эу- и гипотиреодными группами отмечено не было.

Таблица 4.15 – Экспрессия маркера ангиогенеза VEGF в опухолевой ткани больных РМЖ (все фенотипы), различающихся по тиреоидному статусу

Наименование признака	Группы пациентов					
	ВСЕГО	I	II			III
			A+B	A	B	
Количество образцов*	152	41	76	40	36	35
Позитивная экспрессия, n (%)**	0	0	0	0	0	0
Минимальное значение	40	22	35	35	33	40
Максимальное значение	10,0±0,79	7,37±1,21	9,51±1,03	8,65±1,38	9,41±1,49	15,29±2,05
Среднее значение	8	5	7	6	7	15
Медиана	0	0	0	0	0	5
25%-й перцентиль	18	15	18	15	18	25
75%-й перцентиль	152	41	76	40	36	35
Распределение признака в группах						
W	0,875	0,831	0,873	0,836	0,873	0,929
A	5,941	2,60	3,424	2,514	1,792	0,659
JB	17,32	4,49	4,446	2,897	3,032	2,335
p (MC)	0,0047	0,053	0,072	0,11	0,099	0,148
Достоверность значений**						
t-критерий	–	1,289	3,445 [#]	–	–	2,81
p	–	0,182	0,0015	–	–	0,015
U	–	1351	446,5	–	–	971,5
p	–	0,27	0,004	–	–	0,028
F-тест	–	1,335	2,439	–	–	1,828
p	–	0,248	0,011	–	–	0,032
<i>Примечание:</i> * – ИГХ проводилась в образцах серозной карциномы высокой степени злокачественности, ** – в группах гипо- и гипертиреоза выполнялось сравнение признака по отношению II группе; [#] – в данном столбце указано различие между I и III группами; A – критерий Андерсона – Дарлинга, JB – критерий Харке – Бера, MC – процедура коррекции уровня значимости (по методу Монте-Карло); U – критерий Манна – Уитни, W – критерий Шапиро – Уилка						

Таким образом, как следует из Таблицы 4.15, 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 гипотиреодных группах, при этом достоверных различий в уровнях экспрессии между эу- и гипотиреодными группами отмечено не было.

4.2.2. Экспрессия маркера пролиферации ki-67 в опухолевой ткани

Экспрессия маркера пролиферации в опухолевой ткани РЯ представлена в Таблице 4.16.

Таблица 4.16 – Экспрессия маркера пролиферации Ki-67 в опухолевой ткани больных РЯ, различающихся по тиреодному статусу

Наименование признака	Группы пациентов					
	ВСЕГО	I	II			III
			A+B	A	B	
Количество образцов*	156	41	80	42	38	35
Позитивная экспрессия ki-67, n (%)**	142 (91,03)	32 (78,05)	75 (93,75)	40 (92,24)	35 (92,11)	35 (100,0)
0–20	58	21	27	14	13	10
21–50	61	15	34	15	19	12
более 50	37	5	19	13	6	13
Минимальное значение	0	0	0	0	0	3
Максимальное значение	90	90	90	75	90	90
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
25%-й перцентиль	15	5	15	10	15	17
75%-й перцентиль	50	36	50	54,75	45	60
Распределение признака в группах						
W	0,947	0,875	0,9538	0,9255	0,9468	0,9457
A	2,063	1,535	1,139	0,9406	0,7151	0,5009
JB	8,342	7,32	3,115	2,903	1,283	1,882
p(МС)	0,0242	0,026	0,1176	0,1144	0,3799	0,2025
Достоверность значений**						
t-критерий	–	2,282	2,638 [#]	–	–	1,006
p	–	0,027	0,0124	–	–	0,314
U	–	1173	463,5	–	–	1250,5

Наименование признака	Группы пациентов					
	ВСЕГО	I	II			III
			A+B	A	B	
p	–	0,0115	0,008	–	–	0,364
F-тест	–	1,091	1,161	–	–	1,266
p	–	0,688	0,582	–	–	0,282

Примечание: * – ИГХ проводилась в образцах серозной карциномы высокой степени злокачественности, ** – в группах гипо- и гипертиреоза выполнялось сравнение признака по отношению II группе; # – в данном столбце указано различие между I и III группами; A – критерий Андерсона – Дарлингса, JB – критерий Харке – Бера, MC – процедура коррекции уровня значимости (по методу Монте-Карло); U – критерий Манна – Уитни, W – критерий Шапиро – Уилка

Таким образом, как следует из Таблицы 4.16, средний уровень экспрессии маркера пролиферации ki-67, выраженный в удельном весе позитивных по искомому антигену клеток, в гипотиреоидной 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.

Таблица 4.17 – Экспрессия маркера пролиферации ki-67 в опухолевой ткани больных люминальным типом РМЖ, различающихся по тиреоидному статусу

Наименование признака	Группы пациентов					
	ВСЕГО	I	II			III
			A+B	A	B	
Количество образцов*	102	27	55	32	23	20
Среднее значение экспрессии ki-67	$29,90 \pm 2,66$	$21,07 \pm 4,40$	$27,09 \pm 3,52$	$28,84 \pm 4,90$	$24,65 \pm 5,04$	$55,45 \pm 4,41$
0–20	43	16	26	14	12	1
21–50	24	6	16	10	6	2
51–75	22	3	7	3	4	12
76–100	13	2	6	5	1	5
Минимальное значение	0	0	0	0	0	18
Максимальное значение	90	78	82	82	78	90
Медиана	25	12	22	23,5	18	51
25%-й перцентиль	7	7	5	5	5	51
75%-й перцентиль	51	25	45	50,25	44	69

Продолжение таблицы 4.17

Наименование признака	Группы пациентов					
	ВСЕГО	I	II			III
			A+B	A	B	
Распределение признака в группах						
W	0,901	0,808	0,877	0,874	0,887	0,833
A	3,1	1,954	2,122	1,282	0,891	1,827
JB	8,542	7,643	5,893	3,331	2,49	0,194
p(МС)	0,023	0,022	0,036	0,08	0,102	0,909
Достоверность значений**						
t-критерий	–	1,019	5,394 [#]	–	–	4,411
p	–	0,311	0,0001	–	–	0,008
U	–	685,5	88	–	–	231
p	–	0,469	0,0001	–	–	0,002
F-тест	–	1,303	1,35	–	–	1,759
p	–	0,387	0,34	–	–	0,039
<i>Примечание: * – ИГХ проводилась в образцах серозной карциномы высокой степени злокачественности, ** – в группах гипо- и гипертиреоза выполнялось сравнение признака по отношению II группе; # – в данном столбце указано различие между I и III группами; A – критерий Андерсона – Дарлинга, JB – критерий Харке – Бера, МС – процедура коррекции уровня значимости (по методу Монте-Карло); U– критерий Манна – Уитни, W – критерий Шапиро – Уилка</i>						

Таким образом, как следует из Таблицы 4.17, 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.

Из Таблицы 4.18 следует, что средний уровень экспрессии маркера пролиферации ki-67 в опухолевой ткани больных РМЖ (трижды негативный фенотип) составил $39,36 \pm 6,66\%$ (95%-й ДИ 25,62–53,10), $35,3 \pm 4,04\%$ (95%-й ДИ 27,19–43,41) и $51,68 \pm 4,45\%$ (95%-й ДИ 42,33–61,04) в группах гипо-, эу- и гипертиреоза. Достоверные различия отмечались между гипо- и гипертиреозидными группами при использовании только некоторых методов статистики (F-тест).

Таблица 4.18 – Экспрессия маркера пролиферации ki-67 в опухолевой ткани больных трижды негативным типом РМЖ, различающихся по тиреоидному статусу

Наименование признака	Группы пациентов					
	ВСЕГО	I	II			III
			A+B	A	B	
Количество образцов*	94	25	50	31	19	19
Среднее значение экспрессии ki-67	39,69±2,97	39,36±6,66	35,3±4,04	32,67±5,11	39,58±6,65	51,68±4,45
0–20	32	10	21	17	4	1
21–50	19	2	11	6	5	6
51–75	21	4	6	3	3	11
76–100	22	9	12	5	7	1
Минимальное значение	0	0	0	0	0	12
Максимальное значение	90	80	88	88	78	90
Медиана	42,5	52	23	15	51	55
25%-й перцентиль	11,5	5	10	10	21	35
75%-й перцентиль	65,5	75	65	65	75	65
Распределение признака в группах						
W	0,902	0,792	0,888	0,843	0,874	0,943
A	3,165	2,123	2,041	2,008	0,862	0,564
JB	8,853	3,349	5,011	3,852	1,635	0,406
p(MC)	0,023	0,065	0,05	0,063	0,178	0,771
Достоверность значений**						
t-критерий	–	0,549	1,436 [#]	–	–	2,302
p	–	0,605	0,132	–	–	0,025
U	–	615,5	202,5	–	–	312
p	–	0,919	0,408	–	–	0,029
F-тест	–	1,360	2,944	–	–	2,164
p	–	0,076	0,022	–	–	0,075

Примечание: * – ИГХ проводилась в образцах серозной карциномы высокой степени злокачественности, ** – в группах гипо- и гипертиреоза выполнялось сравнение признака по отношению II группе; [#] – в данном столбце указано различие между I и III группами; A – критерий Андерсона – Дарлинга, JB – критерий Харке – Бера, MC – процедура коррекции уровня значимости (по методу Монте-Карло); U – критерий Манна – Уитни, W – критерий Шапиро – Уилка

Таблица 4.19 – Экспрессия маркера пролиферации ki-67 в опухолевой ткани больных РМЖ (все фенотипы), различающихся по тиреоидному статусу

Наименование признака	Группы пациентов					
	ВСЕГО	I	II			III
			A+B	A	B	
Количество образцов*	196	52	105	60	42	39
Среднее значение экспрессии ki-67	35,2±2,01	29,87±4,10	31,0±2,68	30,73±3,52	31,4±4,19	53,61±3,11
0–20	75	26	47	31	16	2
21–50	43	8	27	16	11	8
51–75	43	7	13	6	7	23
76–100	35	11	18	10	8	6
Минимальное значение	0	0	0	0	0	12
Максимальное значение	90	80	88	88	78	90
Медиана	29	18	23	21	23	51
25%-й перцентиль	8	5	7	7	5	40
75%-й перцентиль	55	55	52,5	52	53,5	65
Распределение признака в группах						
W	0,908	0,814	0,887	0,872	0,889	0,950
A	5,828	3,807	3,911	2,835	1,467	0,871
JB	16,69	6,722	10,45	7,093	3,716	0,071
p(MC)	0,004	0,032	0,015	0,029	0,075	0,967
Достоверность значений**						
t-критерий	–	0,237	4,360 [#]	–	–	4,716
p	–	0,813	0,0002	–	–	0,0001
U	–	2601	574	–	–	1078
p	–	0,631	0,0005	–	–	0,0001
F-тест	–	1,157	2,324	–	–	2,009
p	–	0,526	0,0001	–	–	0,002
Примечание: * – ИГХ проводилась в образцах серозной карциномы высокой степени злокачественности, ** – в группах гипо- и гипертиреоза выполнялось сравнение признака по отношению II группе; [#] – в данном столбце указано различие между I и III группами; A – критерий Андерсона – Дарлинга, JB – критерий Харке –Бера, MC – процедура коррекции уровня значимости (по методу Монте-Карло); U – критерий Манна –Уитни, W – критерий Шапиро – Уилка						

Таким образом, как следует из Таблицы 4.19, средний уровень экспрессии

маркера пролиферации ki-67 в опухолевой ткани больных РМЖ (все фенотипы) с гипертиреозом составил $53,61 \pm 3,11\%$ (95%-й ДИ 47,33–59,90) и был достоверно выше, чем в эу- и гипотиреодных группах, при этом достоверных различий в уровнях экспрессии между эу- и гипотиреодными группами отмечено не было.

4.2.3. Экспрессия хемокиновых рецепторов CXCR4 и CCR7 в опухолевой ткани

В данном разделе исследования с учетом отсутствия достоверных различий между уровнями экспрессии хемокиновых рецепторов между изучаемыми фенотипами РМЖ указанные ниже данные представлены с учетом всех изученных образцов ткани опухоли.

1. Экспрессия хемокинового рецептора CXCR4 в ткани опухоли РЯ и РМЖ

Экспрессия хемокинового рецептора CXCR4 в опухолевой ткани РЯ представлена в Таблице 4.20.

Таблица 4.20 – Экспрессия хемокинового рецептора CXCR4 в опухолевой ткани больных РЯ, различающихся по тиреоидному статусу

Наименование признака	Группы пациентов					
	ВСЕГО	I	II			III
			A+B	A	B	
Количество образцов*						
Количество образцов, n	143	38	74	36	38	31
Уровень экспрессии						
Положительная экспрессия CCR7 (n,%)	119 (83,22)	28 (73,68)	60 (81,08)	31 (86,11)	29 (76,32)	31 (100)
Минимальное значение	0	0	0	0	0	1
Максимальное значение	28	21	20	20	19	28
[0–5], n	48	17	27	11	16	4
(5–10], n	35	9	18	11	7	8
(10;10+), n	60	12	29	14	15	19
Среднее значение	9,53±0,62	7,39±1,07	8,49±0,76	8,64±1,06	8,34±1,09	14,65±1,45
Медиана	9	7	8	8	8	13
25%-й перцентиль	3	0	3	3,25	2,25	9
75%-й перцентиль	15	14,25	15	15	14,25	25

Продолжение таблицы 4.20

Наименование признака	Группы пациентов					
	ВСЕГО	I	II			III
			A+B	A	B	
Распределение признака в группах						
W	0,940	0,897	0,919	0,922	0,905	0,916
A	2,098	1,273	1,657	0,891	0,981	1,016
JB	7,39	2,841	5,259	2,465	2,9	2,231
p(MC)	0,028	0,104	0,054	0,133	0,104	0,142
Достоверность значений**						
t-критерий	–	0,837	4,116 [#]	–	–	4,111
p	–	0,406	0,0001	–	–	0,0004
U	–	1263	301,5	–	–	663,5
p	–	0,378	0,0005	–	–	0,0007
F-тест	–	1,017	1,508	–	–	1,534
p	–	0,928	0,146	–	–	0,096
<i>Примечание:</i> * – ИГХ проводилась в образцах серозной карциномы высокой степени злокачественности, ** – в группах гипо- и гипертиреоза выполнялось сравнение признака по отношению II группе; [#] – в данном столбце указано различие между I и III группами; A – критерий Андерсона – Дарлинга, JB – критерий Харке –Бера, MC – процедура коррекции уровня значимости (по методу Монте-Карло); U– критерий Манна – Уитни, W – критерий Шапиро – Уилка						

Как следует из Таблицы 4.20, уровни экспрессии, выраженные в % позитивных по искомому антигену опухолевых клеток, в III группе составили $14,65 \pm 1,45\%$ и были достоверно выше уровней экспрессии CXCR4 в группе гипотиреоза и условного эутиреоза.

Экспрессия хемокинового рецептора CXCR4 в опухолевой ткани РМЖ представлена в Таблице 4.21.

Таким образом, уровни экспрессии, выраженные в % позитивных по искомому антигену опухолевых клеток, в III группе составили $14,34 \pm 1,90\%$ и были достоверно выше уровней экспрессии CXCR4 в I и во II группах.

Таблица 4.21 – Экспрессия хемокинового рецептора CXCR4 в опухолевой ткани больных РМЖ, различающихся по тиреоидному статусу

Наименование признака	Группы пациентов					
	ВСЕГО	I	II			III
			A+B	A	B	
Количество образцов						
Количество образцов, n*	143	38	74	36	38	31
Уровень экспрессии						
Положительная экспрессия CXCR4, (n,%)**	41 (78,05)	24 (70,59)	45 (79,31)	20 (66,7)	25 (73,5)	27 (93,1)
Минимальное значение	0	0	0	0	0	0
Максимальное значение	38	21	22	22	18	38
[0–5], n	54	15	31	16	15	8
(5–10], n	24	8	13	6	7	3
(10+), n	49	11	20	8	12	18
Среднее значение	8,62±0,70	6,97±1,04	6,84±0,78	6,52±1,21	7,12±1,02	14,34±1,90
Медиана	8	7	5,5	5	7	12
25%-й перцентиль	1,5	0	0	0	0	5
75%-й перцентиль	13,5	12	12	11	12,5	19,5
Распределение признака в группах						
W	0,894	0,909	0,905	0,881	0,907	0,94
A	2,906	0,988	1,863	1,123	0,979	0,582
JB	35,87	1,879	4,084	2,811	2,52	2,236
p(MC)	0,0009	0,2	0,067	0,093	0,122	0,14
Достоверность значений**						
t-критерий	–	0,102	3,541 [#]	–	–	4,352
p	–	0,919	0,0014	–	–	0,0002
U	–	1039	2,785	–	–	497,5
p	–	0,907	0,03	–	–	0,005
F-тест	–	1,092	2,872	–	–	2,791
p	–	0,909	0,0221	–	–	0,0116
Примечание: * – ИГХ проводилась в образцах серозной карциномы высокой степени злокачественности, ** – в группах гипо- и гипертиреоза выполнялось сравнение признака по отношению II группе; [#] – в данном столбце указано различие между I и III группами; A – критерий Андерсона – Дарлинга, JB – критерий Харке –Бера, MC – процедура коррекции уровня значимости (по методу Монте-Карло); U – критерий Манна –Уитни, W – критерий Шапиро – Уилка						

2. Экспрессия хемокинового рецептора CCR7 в ткани опухоли РЯ и РМЖ

Экспрессия хемокинового рецептора CCR7 в опухолевой ткани РЯ представлена в Таблице 4.22.

Таблица 4.22 – Экспрессия хемокинового рецептора CCR7 в опухолевой ткани больных РЯ, различающихся по тиреоидному статусу

Наименование признака	Группы пациентов					
	ВСЕГО	I	II			III
			A+B	A	B	
Количество образцов*						
Количество образцов, n	143	38	74	36	38	31
Уровень экспрессии						
Положительная экспрессия CCR7, (n,%)	128 (89,51)	34 (89,47)	66 (89,19)	31 (86,11)	35 (92,11)	28 (90,32)
Минимальное значение	0	0	0	0	0	0
Максимальное значение	30	21	26	25	26	30
[0–5], n	51	16	26	12	14	9
(5–10], n	35	11	19	10	9	5
(10;10+), n	57	11	29	14	15	17
Среднее значение	10,22±0,64	7,84±0,94	9,88±0,80	9,94±1,17	9,82±1,10	13,93±1,81
Медиана	9	7	9	9	9,5	15
25%-й перцентиль	5	3	5	5	5	4
75%-й перцентиль	15	11	15	15	14,25	25
Распределение признака в группах						
W	0,940	0,946	0,953	0,949	0,954	0,913
A	2,37	0,536	0,959	0,526	0,535	0,861
JB	9,874	2,159	3,638	1,767	1,997	2,679
p(MC)	0,018	0,171	0,094	0,234	0,196	0,106
Достоверность значений**						
t-критерий	–	1,564	3,139 [#]	–	–	0,239
p	–	0,121	0,005	–	–	0,05
U	–	1180	394,5	–	–	893
p	–	0,164	0,019	–	–	0,373
F-тест	–	1,386	3,01	–	–	2,172
p	–	0,278	0,0017	–	–	0,008
<i>Примечание:</i> * – ИГХ проводилась в образцах серозной карциномы высокой степени злокачественности, ** – в группах гипо- и гипертиреоза выполнялось сравнение признака по отношению II группе; [#] – в данном столбце указано различие между I и III группами; A – критерий Андерсона – Дарлинга, JB – критерий Харке – Бера, MC – процедура коррекции уровня значимости (по методу Монте-Карло); U – критерий Манна – Уитни, W – критерий Шапиро – Уилка						

Как следует из Таблицы 4.22, при сравнении уровней экспрессии искомого антигена гипо- и гипертиреоидных групп с группой условного эутиреоза достоверных различий не получено, однако при сравнении I и III групп между (7,84±0,94 vs 13,93±1,81) собой были установлены достоверные различия в уровнях экспрессии.

Экспрессия хемокинового рецептора CCR7 в опухолевой ткани больных РМЖ представлена в Таблице 4.23.

Таблица 4.23 – Экспрессия хемокинового рецептора CCR7 в опухолевой ткани больных РМЖ, различающихся по тиреоидному статусу

Наименование признака	Группы пациентов					
	ВСЕГО	I	II			III
			A+B	A	B	
Количество образцов						
Количество образцов*	127	34	64	30	34	29
Уровень экспрессии						
Положительная экспрессия CCR7, n**	96	25	49	22	27	22
Минимальное значение	0	0	0	0	0	0
Максимальное значение	22	21	20	19	20	22
[0–5], n	54	15	27	12	15	12
(5–10], n	29	8	15	8	7	6
(10+), n	44	11	22	10	12	11
Среднее значение	7,98±0,60	7,32±1,10	7,94±0,82	7,97±1,20	7,91±1,13	8,86±1,42
Медиана	8	7	8	8,5	7	9
25%-й перцентиль	1	0	1	0	1	1,5
75%-й перцентиль	13	12	13	13,25	13	16
Распределение признака в группах						
W	0,912	0,911	0,9127	0,9017	0,9154	0,8939
A	3,177	0,8872	1,531	0,867	0,8029	0,9591
JB	8,736	2,16	4,431	2,027	2,482	2,432
p(MC)	0,0219	0,1609	0,0652	0,1649	0,1239	0,1258
Достоверность значений**						
t-критерий	–	0,445	0,867 [#]	–	–	0,598

Продолжение таблицы 4.23

Наименование признака	Группы пациентов					
	ВСЕГО	I	II			III
			A+B	A	B	
p	–	0,661	0,396	–	–	0,551
U	–	1022,5	441	–	–	876,5
p	–	0,628	0,474	–	–	0,675
F-тест	–	1,039	1,428	–	–	1,375
p	–	0,851	0,325	–	–	0,296

Примечание: * – ИГХ проводилась в образцах серозной карциномы высокой степени злокачественности, ** – в группах гипо- и гипертиреоза выполнялось сравнение признака по отношению II группе; # – в данном столбце указано различие между I и III группами; A – критерий Андерсона – Дарлингга, JB – критерий Харке –Бера, MC – процедура коррекции уровня значимости (по методу Монте-Карло); U – критерий Манна –Уитни, W – критерий Шапиро – Уилка

Таким образом, как следует из Таблицы 4.23, не было получено достоверных различий в средних уровнях экспрессии CCR7 между рассматриваемыми группами.

4.2.4. Выводы по иммуногистохимической части исследования

1. При выполнении иммуногистохимического исследования тканей опухоли у больных РЯ средний уровень экспрессии маркера ангиогенеза VEGF, выраженный в удельном весе позитивных по искомому антигену клеток, в гипертиреоидной группе составил $9,74 \pm 2,27\%$ и был достоверно выше, чем в эу- и гипотиреоидных группах.

2. При выполнении иммуногистохимического исследования тканей опухоли у больных РМЖ при люминальном фенотипе опухоли не было достоверных различий в уровнях экспрессии маркера ангиогенеза в зависимости от тиреоидного статуса в момент начала лечения ЗНО, при трижды-негативном фенотипе средний уровень экспрессии маркера ангиогенеза VEGF в опухолевой ткани пациентов с гипертиреозом составил $19,11 \pm 3,49\%$ (95%-й ДИ 11,72–26,52) и был достоверно выше, чем в эу- и гипотиреоидных группах.

3. При выполнении иммуногистохимического исследования тканей опухоли у больных РЯ средний уровень экспрессии маркера пролиферации ki-67,

выраженный в удельном весе позитивных по искомому антигену клеток, в гипотиреоидной группе составил $25,68 \pm 3,84\%$ (95%-й ДИ 17,9–33,45) и был достоверно ниже, чем в эу- и гипертиреоидных группах.

4. При выполнении иммуногистохимического исследования тканей опухоли у больных РМЖ при люминальном фенотипе опухоли средний уровень экспрессии маркера пролиферации ki-67 в опухолевой ткани больных с гипертиреозом составил $55,45 \pm 4,41\%$ (95%-й ДИ 46,29–64,72) и был достоверно выше, чем в эу- и гипотиреоидных группах, при этом при трижды негативном фенотипе достоверных различий между группами с различным тиреоидным статусом не установлено.

5. При выполнении иммуногистохимического исследования тканей опухоли у больных РЯ средний уровень экспрессии CXCR4 в группе пациентов с субклиническим гипертиреозом составили $14,65 \pm 1,45\%$ и были достоверно выше уровней экспрессии CXCR4 в других группах.

6. При выполнении иммуногистохимического исследования тканей опухоли у больных РМЖ средний уровень экспрессии CXCR4 в группе пациентов с гипертиреозом составили $14,34 \pm 1,90\%$ и были достоверно выше уровней экспрессии CXCR4 в I и во II группах.

7. При выполнении иммуногистохимического исследования тканей опухоли у больных РЯ и РМЖ средние уровни экспрессии CCR7 не отличались в зависимости от тиреоидного статуса.

4.3. Анализ выживаемости пациентов с диссеминированными формами злокачественных новообразований яичника и метастатическим раком молочной железы

Кумулятивные данные длительности БРП и ОВ пациентов со ЗНО яичника и молочной железы, представляли в виде кривых по методу Е. Л. Каплана и П. Мейера.

Методология статистического анализа была следующей. Первоначально различие во ВВП больных проверяли с помощью многовыборочного критерия, который представляет собой развитие критерия Вилкоксона, обобщенного Геханом, и критерия Вилкоксона, обобщенного Пето, а также логарифмического

рангового критерия. Для чего сначала каждому значению ВБП или выживаемости приписывается его вклад в соответствии с процедурой Ментела (Mantel, 1967); далее на основе этих вкладов (по группам) вычисляется значение статистики χ^2 . После чего проводилось разделение имеющихся групп на 2 категории: отличающиеся большей и, соответственно, меньшей по выживаемости.

Таким образом, если в паре сравнения есть группа с распределением, отклоняющимся от экспоненты (по анализу Гомпертца или Вейбулла), использовались непараметрические методы статистического сравнения (Гехана – Вилкоксона). Если обе группы имеют эмпирическое распределение, совпадающее с теоретическим, использовались непараметрические методы статистического сравнения (F-тест Кокса).

4.3.1. Анализ выживаемости пациентов с диссеминированным раком яичника

1. Анализ безрецидивной выживаемости у пациентов с диссеминированным РЯ

Кривые выживаемости, описывающие показатели БРВ больных диссеминированным РЯ (все подгруппы и стадии заболевания), различающихся по тиреоидному статусу, представлены на Рисунке 4.12.

На основании статистического анализа выбраны 3 группы с визуально определяемой лучшей выживаемостью ($\chi^2 = 94,09$; $df = 7$; $p = 0,0004$):

- больные РЯ III ст. с гипотиреозом;
- больные РЯ III ст. с медикаментозно компенсированным гипотиреозом.

Самые низкие показатели ВБП были зарегистрированы у больных РЯ III ст. с субклиническим гипотиреозом.

Остальные группы между собой достоверно не отличались.

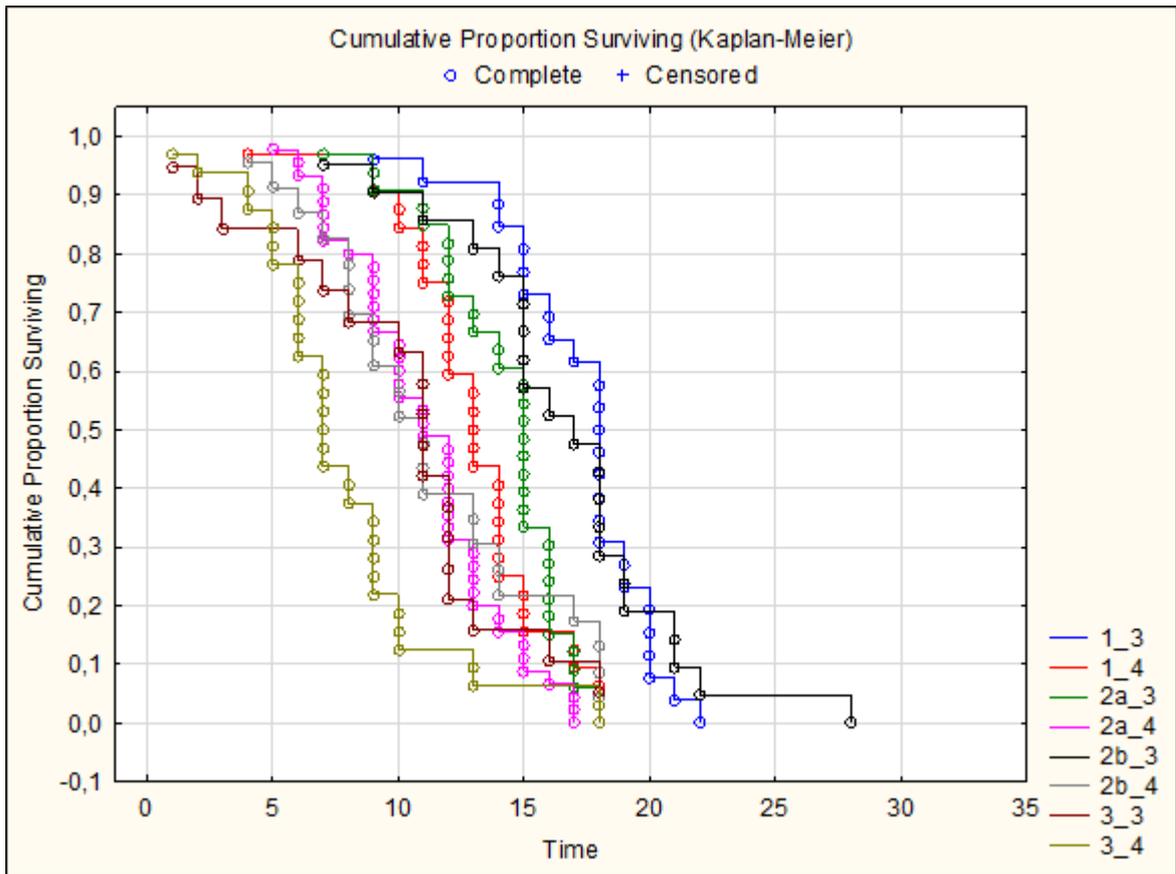


Рисунок 4.12 – Данные безрецидивной выживаемости больных РЯ (все группы), представленные в виде построенных по методу Е.Л. Каплана и П. Мейера кривых

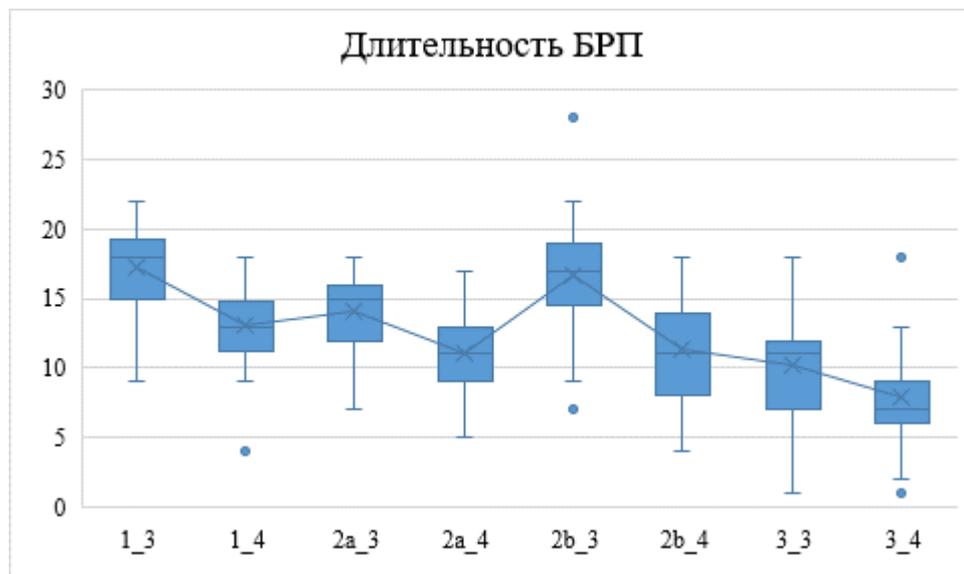


Рисунок 4.13 – Длительность безрецидивного периода больных РЯ (по всем группам)

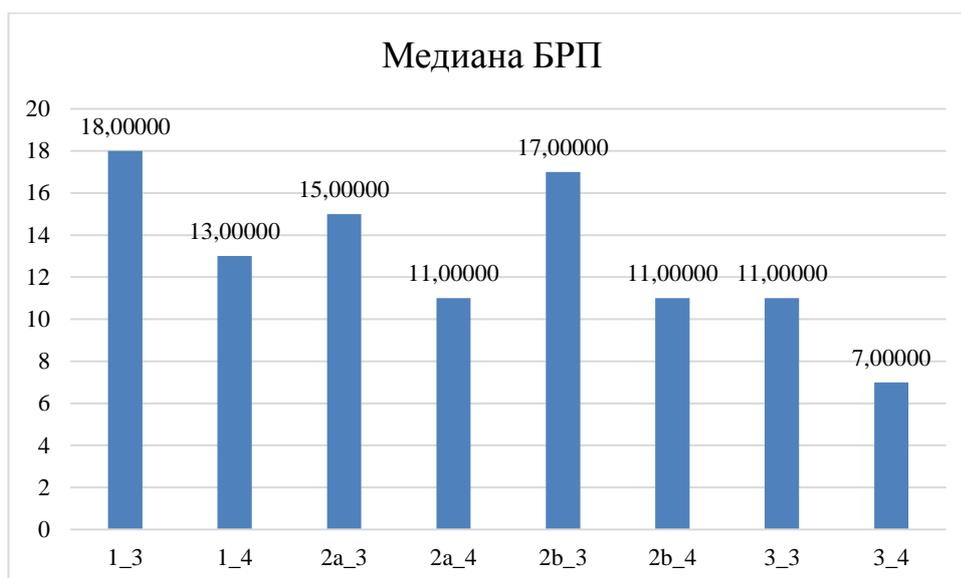


Рисунок 4.14 – Медианы безрецидивного периода больных РЯ (по всем группам)

На Рисунках 4.12. и 4.13. представлены длительность и медианы безрецидивного периода у больных диссеминированным РЯ.

Выборочные данные статистического сравнения безрецидивной выживаемости больных РЯ III ст. представлены в Таблице 4.24.

Таблица 4.24 – Влияние гипо- и гипертиреоза на показатели безрецидивной выживаемости у больных РЯ III ст.

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

Таким образом, как следует из Таблицы 4.24. 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 Таблице 4.25.

Таблица 4.25 – 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>
гипотиреоз		
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
субклинический гипертиреоз		
III (гипертиреоидная) vs IIА (условно эутиреоидная)	НП	0,00005
III (гипертиреоидная) vs IIВ (медикаментозный эутиреоз)	НП	0,00263
эутиреоз		
IIА (условно эутиреоидная) vs IIВ (медикаментозный эутиреоз)	П	0,10655
<i>Примечание: НП – непараметрическая, П – параметрическая</i>		

Таким образом, как следует из Таблицы 4.25, 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.

2. Анализ выживаемости у пациентов с диссеминированными РЯ

Кумулятивные данные ОВ больных диссеминированным РЯ (все группы и стадии заболевания), построенные в виде кривых по методу Е.Л. Каплана и П. Мейера, представлен на Рисунке 4.15.

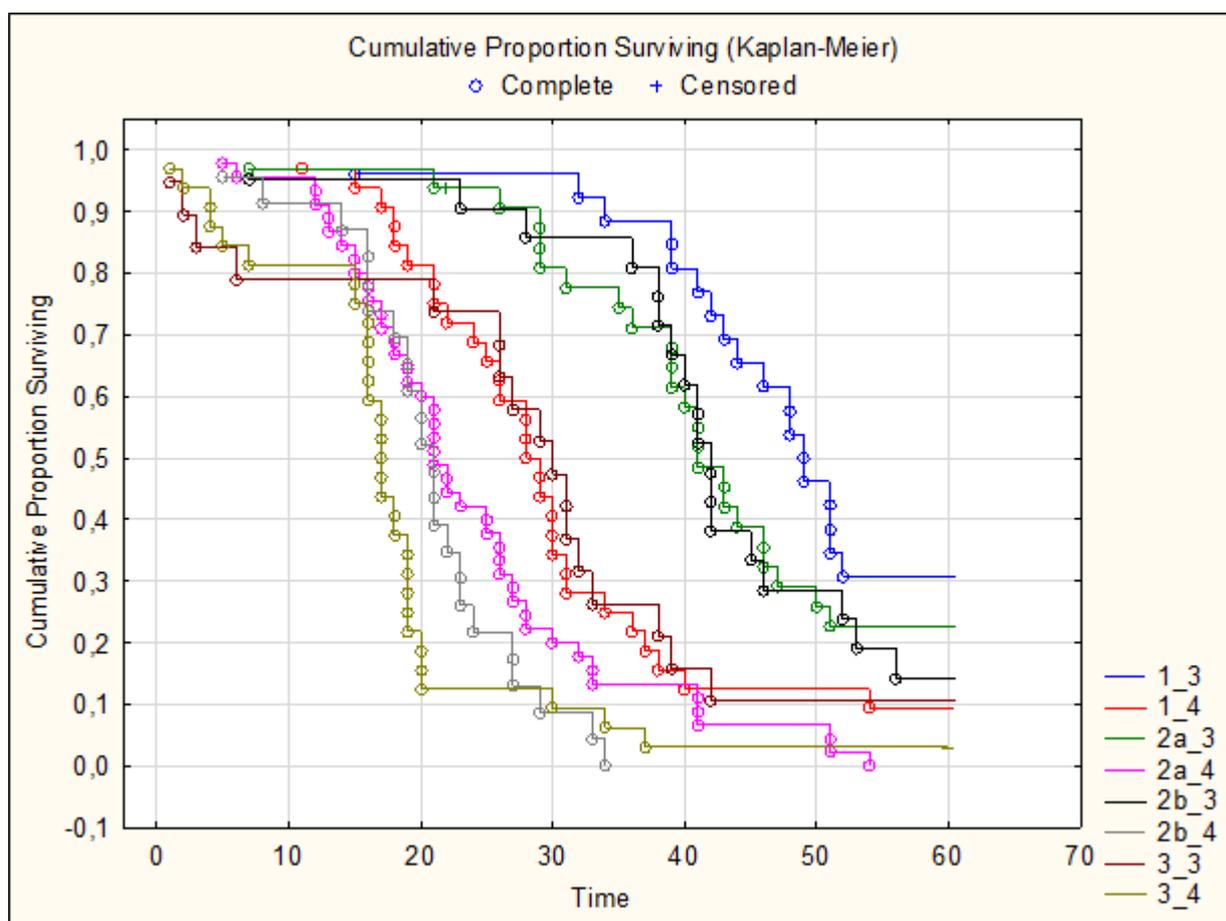


Рисунок 4.15 – Данные общей выживаемости больных РЯ (все группы), представленные в виде построенных по методу Е. Л. Каплана и П. Мейера кривых

На основании статистического анализа выбраны 3 группы с визуально определяемой лучшей выживаемостью ($\chi^2 = 4,82553$; $df = 2$; $p = 0,08958$):

- больные РЯ III ст. с гипотиреозом (I группа);
- больные РЯ III ст. с эутиреозом (IIА группа);
- больные РЯ III ст. с медикаментозно компенсированным гипотиреозом (IIА группа).

Кривые выживаемости остальных 5 групп, построенные по методу Е.Л. Каплана и П. Мейера, с визуально определяемой худшей выживаемостью ($\chi^2 = 26,8286$; $df = 4$; $p = 0,00002$) представлены на Рисунке 4.17.

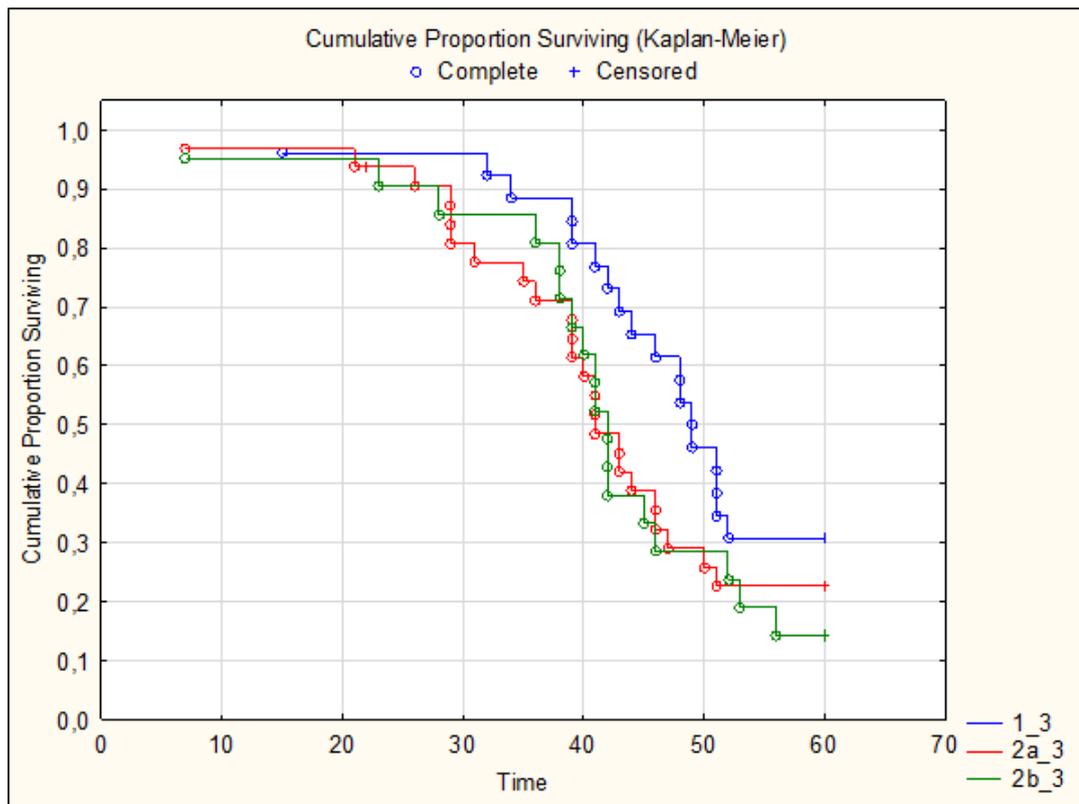


Рисунок 4.16 – Данные общей выживаемости больных РЯ (три группы с лучшей выживаемостью), представленные в виде построенных по методу Е. Л. Каплана и П. Мейера кривых

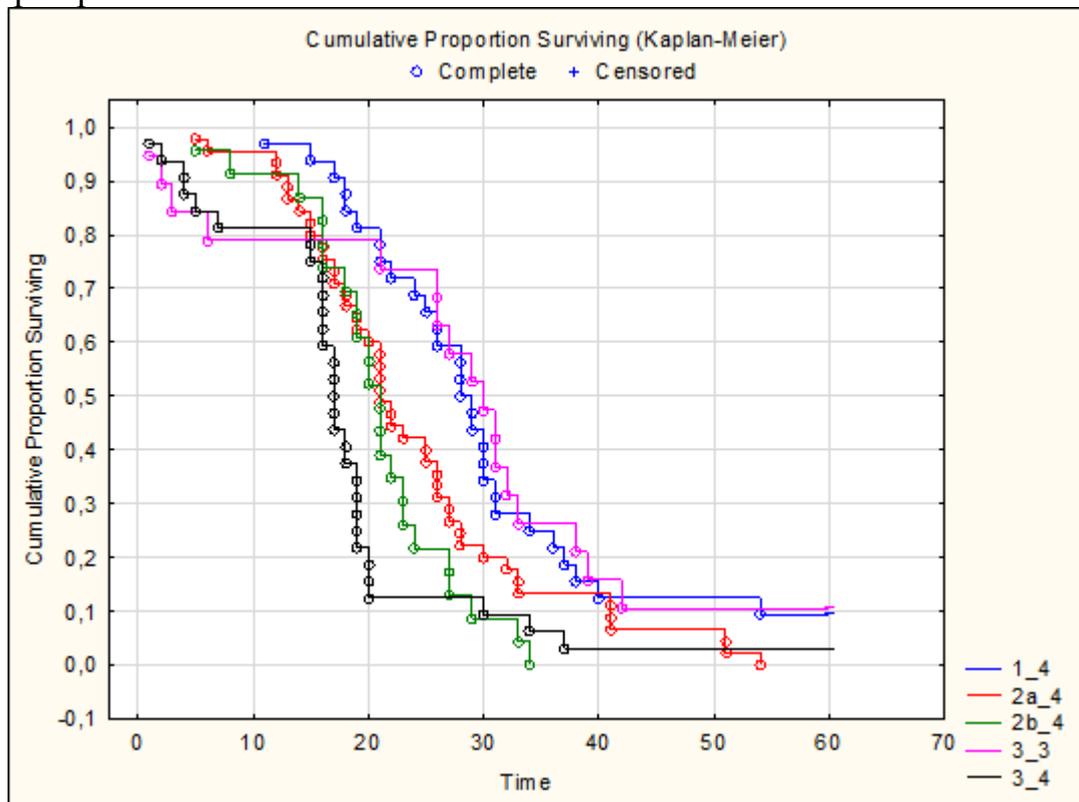


Рисунок 4.17 – Данные общей выживаемости больных РЯ (пять групп с худшей выживаемостью), представленные в виде построенных по методу Е. Л. Каплана и П. Мейера кривых

Медианы выживаемости по всем группам больных РЯ представлены на Рисунке 4.18.



Рисунок 4.18 – Медианы общей выживаемости больных РЯ (по всем группам)

Удельный вес умерших от ЗНО яичников (по всем группам) представлен на Рисунке 4.19.



Рисунок 4.19 – Удельный вес умерших от ЗНО яичников (по всем группам)

Выборочные данные статистического сравнения ОВ больных РЯ III ст., различающихся по тиреоидному статусу, представлены в Таблице 4.26.

Таблица 4.26 – 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>
гипотиреоз		
I (гипотиреоидная) vs IIА (условно эутиреоидная)	НП	0,05093
I (гипотиреоидная) vs IIВ (медикаментозный эутиреоз)	НП	0,06940
I (гипотиреоидная) vs III (гипертиреоидная)	НП	0,00004
субклинический гипертиреоз		
III (гипертиреоидная) vs IIА (условно эутиреоидная)	НП	0,00148
III (гипертиреоидная) vs IIВ (медикаментозный эутиреоз)	НП	0,00238
эутиреоз		
IIА (условно эутиреоидная) vs IIВ (медикаментозный эутиреоз)	НП	0,99626
<i>Примечание: НП – непараметрическая</i>		

Таким образом, как следует из Таблицы 4.26, 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 установленного критерия уровня значимости не достигнуто.

Выборочные данные статистического сравнения ОВ больных РЯ III ст. представлены в Таблице 4.27.

Таблица 4.27 – Влияние гипо- и гипертиреоза на показатели общей выживаемости у больных РЯ IV ст., отличающихся по тиреоидному статусу)

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

Таким образом, как следует из Таблицы 4.27 наличие гипо- и гипертиреоза у больных РЯ IV ст. до начала специального лечения приводит к достоверному увеличению и, наоборот, снижению показателей ОВ соответственно (при сравнении этих данных этих групп с данными остальных групп: ПА, ПВ, – и между собой).

4.3.2 Анализ выживаемости пациентов с метастатическим раком молочной железы

С учетом адекватного планирования сравнения показателей выживаемости из анализа исключены пациенты с метастатическим поражением ЦНС (головного мозга).

1. Анализ времени до прогрессирования заболевания у пациентов с метастатическим РМЖ

Кумулятивные данные длительности ВБП больных метастатическим РМЖ, построенные в виде кривых по методу Е. Л. Каплана и П. Мейера, представлены на Рисунке 4.20.

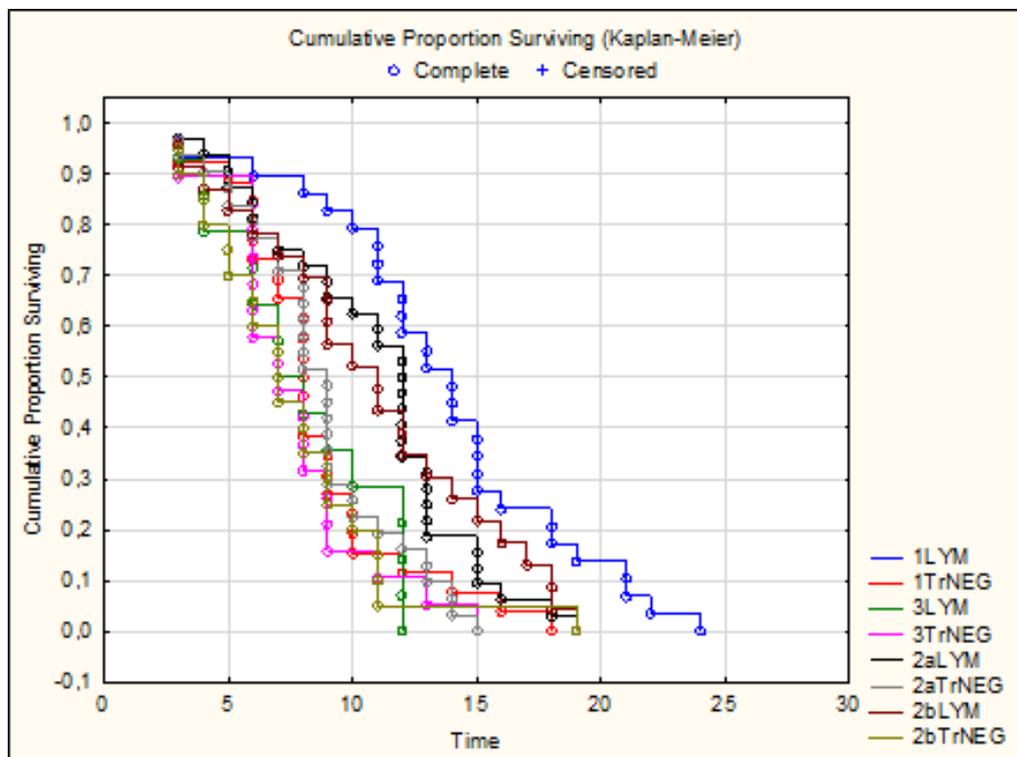


Рисунок 4.20 – Данные выживаемости без прогрессирования больных РМЖ (все группы), представленные в виде построенных по методу Е. Л. Каплана и П. Мейера кривых

Кривые БРВ больных метастатическим РМЖ представлено на Рисунке 4.21.

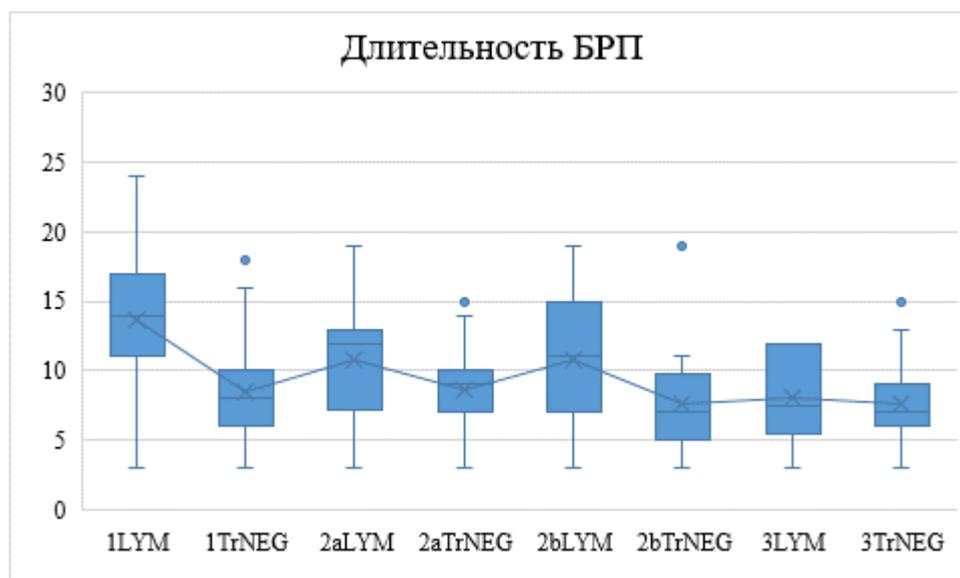


Рисунок 4.21 – Длительность времени без прогрессирования больных метастатическим РМЖ, различающихся по фенотипу и тиреоидному статусу (по всем группам)

На основании многофакторного анализа все кривые были разделены на 2 под-типа:

- 1) пациентки с люминальным фенотипом РМЖ и гипотиреозом, имеющие самые высокие показатели ВВП, значительно отличающимся от остальных;
- 2) пациентки с люминальным фенотипом РМЖ (IIA и IIB групп), не отличающиеся по показателям ВВП друг от друга, но имеющие различия как с гипотиреозом при люминальном фенотипе РМЖ, так и с остальными подгруппами.

На Рисунках 4.21, 4.22 представлены длительность и медианы ВВП больных метастатическим РМЖ, различающихся по фенотипу и тиреоидному статусу.

Выборочные данные статистического сравнения безрецидивной выживаемости больных РМЖ представлены в Таблице 4.28. Таким образом, как следует из Таблицы 4.28, наличие гипотиреоза у больных люминальным фенотипом мРМЖ приводит к увеличению показателей ВВП, а гипертиреоза у пациентов в данной подгруппе приводит к достоверному снижению показателей безрецидивной выживаемости (при сравнении со всеми группами), при этом при сравнении ВВП у

больных с нормотиреозом и медикаментозным эутиреозом не было установлено достоверных различий между данными кумулятивными показателями данных групп.

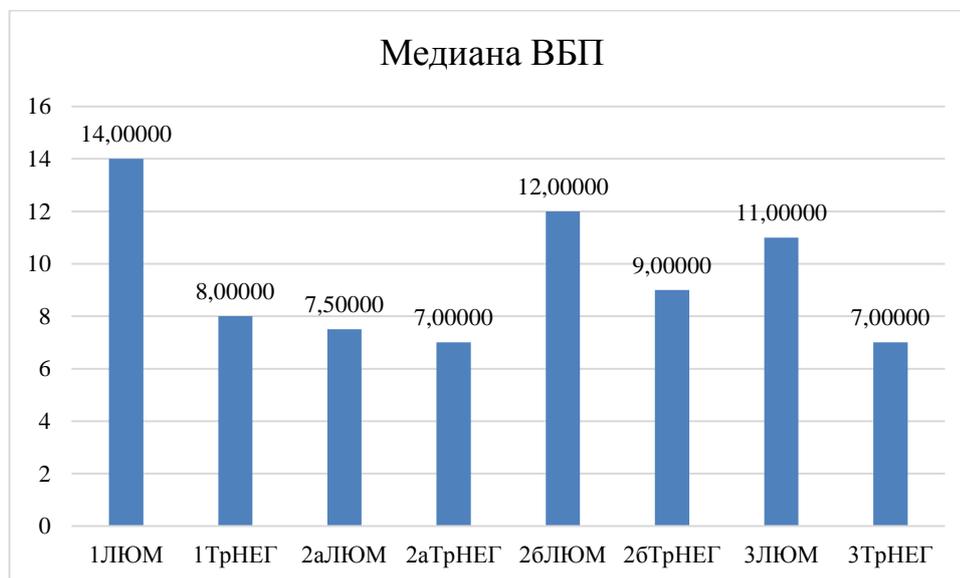


Рисунок 4.22 – Медианы времени без прогрессирования больных метастатическим РМЖ, различающихся по фенотипу и тиреоидному статусу (по всем группам)

Таблица 4.28 – Влияние гипо- и гипертиреоза на показатели выживаемости без прогрессирования у больных метастатическим РМЖ (люминальный фенотип)

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

Выборочные данные статистического сравнения ВВП больных мРМЖ, различающихся по тиреоидному статусу, представлены в Таблице 4.29.

Таблица 4.29 – Влияние гипо- и гипертиреоза на показатели выживаемости без прогрессирования у больных метастатическим РМЖ (трижды негативный фенотип)

<i>Сравниваемые группы</i>	<i>Процедура сравнения</i>	<i>Критерий значимости</i>
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>		

Таким образом, как следует из Таблицы 4.29. 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.

2. Анализ общей выживаемости у пациентов с метастатическим РМЖ

Кумулятивные данные ОВ, построенные в виде кривых по методу Е. Л. Каплана и П. Мейера, больных метастатическим РМЖ, различающихся по фенотипу и тиреоидному статусу, представлены на Рисунке 4.23.

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:

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

Остальные группы пациентов отличаются от вышеуказанных групп меньшими показателями выживаемости, и не значительно отличаются между собой ($\chi^2 = 5,88147$; $df = 4$; $p = 0,2082$).

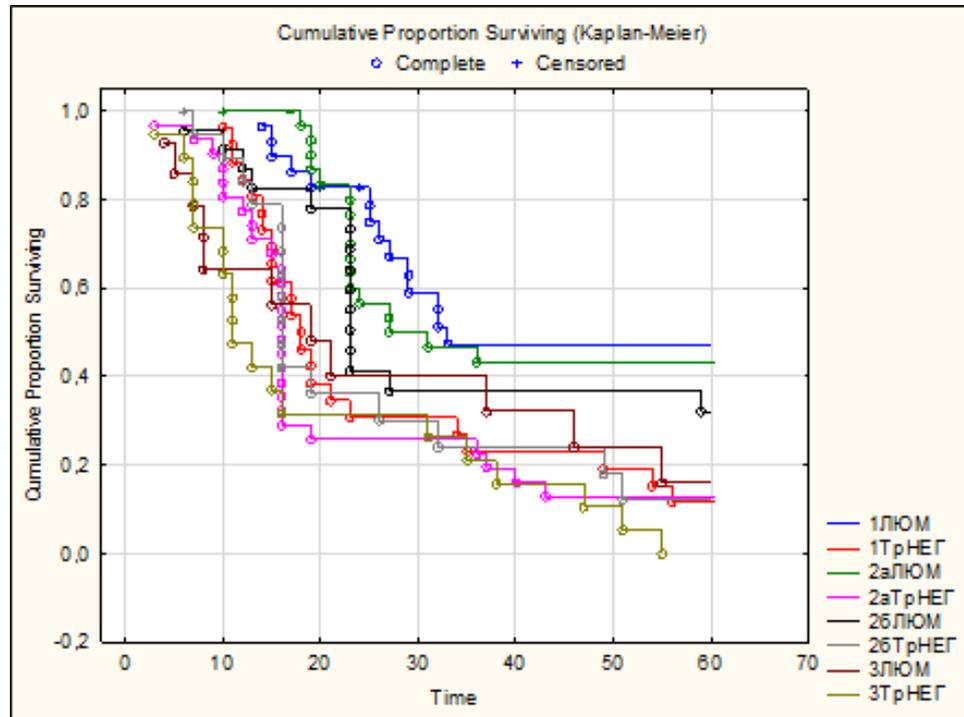


Рисунок 4.23 – Данные общей выживаемости больных метастатическим РМЖ (все группы), представленные в виде кривых, построенных по методу Е. Л. Каплана и П. Мейера

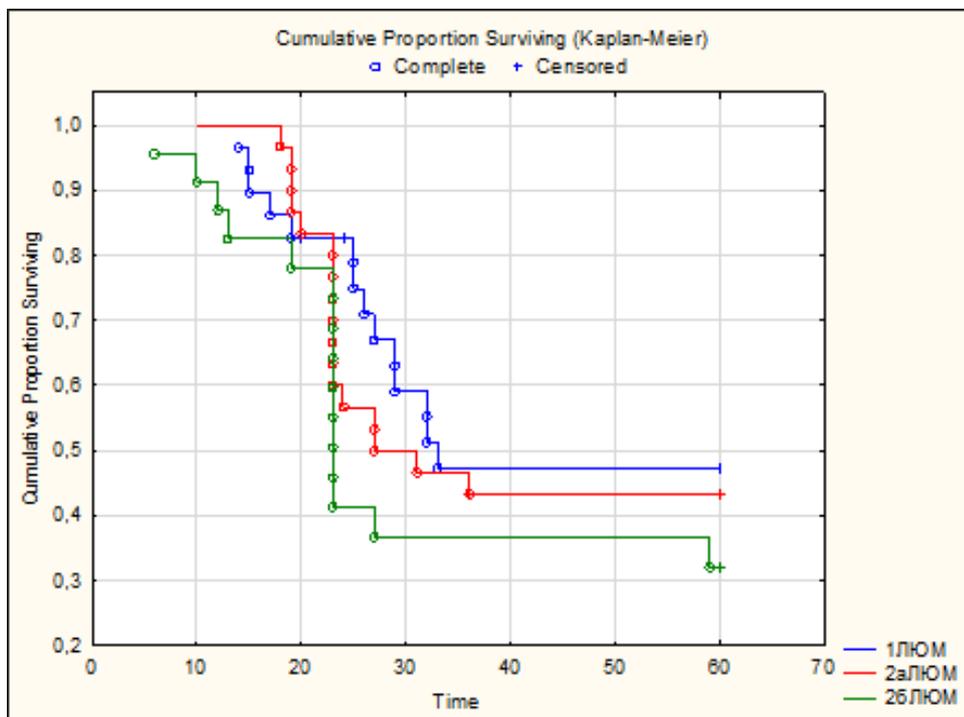


Рисунок 4.24 – Данные общей выживаемости больных метастатическим РМЖ (группы с лучшей выживаемости), представленные в виде построенных по методу Е. Л. Каплана и П. Мейера кривых

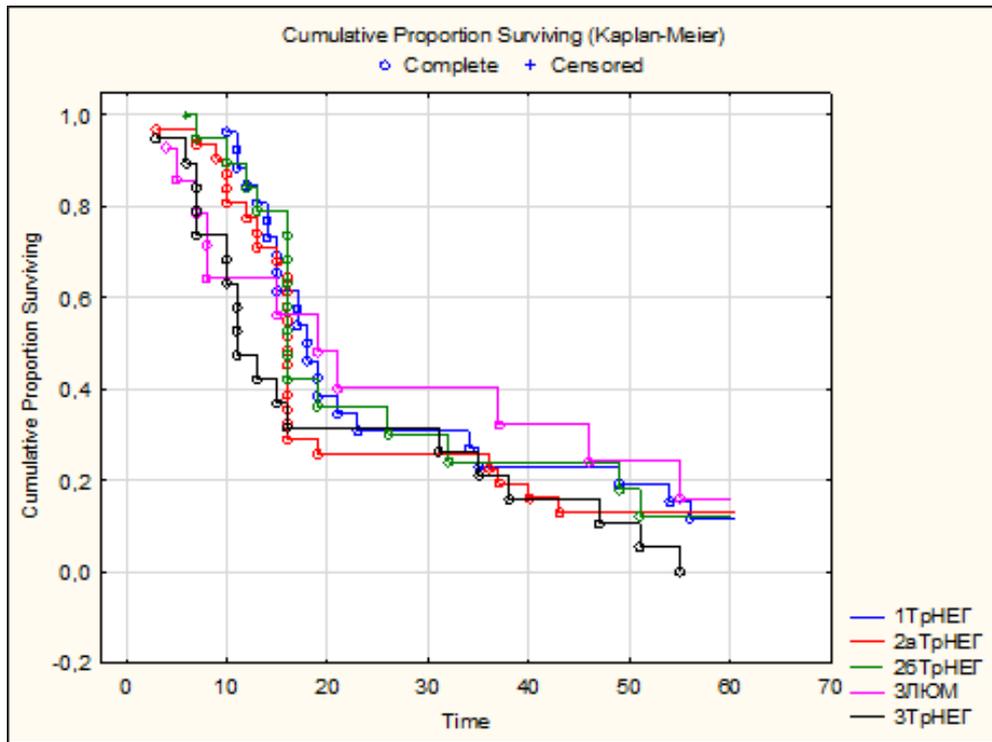


Рисунок 4.25 – Данные общей выживаемости больных метастатическим РМЖ (группы с худшей выживаемостью), представленные в виде построенных по методу Е. Л. Каплана и П. Мейера кривых

На Рисунке 4.26 представлены удельный вес умерших и медианы ОВ больных метастатическим РМЖ, различающихся по фенотипу и тиреоидному статусу.



Рисунок 4.26 – Медианы общей выживаемости больных РМЖ (по всем группам)



Рисунок 4.27 – Удельный вес умерших больных РМЖ (по всем группам)

Выборочные данные статистического сравнения безрецидивной выживаемости больных РМЖ представлены в Таблице 4.30.

Таблица 4.30 – Влияние гипо- и гипертиреоза на показатели общей выживаемости больных метастатическим РМЖ (люминальный фенотип)

Сравниваемые группы	Процедура сравнения	Критерий значимости
гипотиреоз		
I (гипотиреоидная) vs IIА (условно эутиреоидная)	НП	0,56476
I (гипотиреоидная) vs IIВ (медикаментозный эутиреоз)	П	0,05616
I (гипотиреоидная) vs III (гипертиреоидная)	П	0,01833
субклинический 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: НП – непараметрическая, П – параметрическая</i>		

Таким образом, как следует из Таблицы 4.30. наличие гипертиреоза у больных люминальным фенотипом мРМЖ приводит к снижению показателей ОВ (в сравнении с эутиреоидной и гипотиреоидной группами), при этом наличие гипотиреоза не приводило к достоверному увеличению показателей ОВ. Различий в ОВ между группами эутиреоза (IIА и IIВ) установлено не было

Выборочные данные статистического сравнения ОВ больных тройным-негативным мРМЖ, различающихся по тиреоидному статусу, представлены в Таблице 4.31.

Таблица 4.31 – 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>
гипотиреоз		
I (гипотиреодная) vs IIА (условно эутиреодная)	НП	0,28013
I (гипотиреодная) vs IIВ (медикаментозный эутиреоз)	НП	0,84378
I (гипотиреодная) vs III (гипертиреодная)	НП	0,02714
субклинический гипертиреоз		
III (гипертиреодная) vs IIА (условно эутиреодная)	НП	0,12745
III (гипертиреодная) vs IIВ (медикаментозный эутиреоз)	НП	0,05225
эутиреоз		
IIА (условно эутиреодная) vs IIВ (медикаментозный эутиреоз)	НП	0,35594
<i>Примечание: НП – непараметрическая, П – параметрическая</i>		

Таким образом, как следует из Таблицы 4.31, у больных трижды негативным фенотипом мРМЖ достоверные различия в показателях ОВ отмечались при сравнении между собой гипо- (I группа) и гипертиреодных (III группа) пациентов между собой.

4.3.4. Риск тромбэмболического события у пациентов со злокачественным новообразованием

В Таблице 4.32 представлен риск ТЭО у больных РЯ, включенных в исследования, на протяжении периода наблюдения

Как следует из Таблицы 4.32, наличие субклинического гипертиреоза у больных диссеминированным РЯ увеличивает риск ТЭО в 10 раз (ОР = 10,73; 95%-й ДИ 3,21–35,93; $\chi^2 = 21,1$; $p < 0,001$).

В Таблице 4.33 представлен риск ТЭО у больных РЯ, включенных в исследования, на протяжении периода наблюдения

Таблица 4.32 – Риск тромбоэмболических осложнений у больных РЯ

Локализация ЗНО	Субклинический гипертиреоз	Эутиреоз	Гипотиреоз	ОР	95%-й ДИ	χ^2	Уровень значимости
РЯ III ст.	4/19	2/54		6,93	1,12–41,61	5,61	0,018
РЯ III ст.	4/19		1/26	3,29	0,68–65,37	2,89	0,07
РЯ III ст.		2/54	1/26	0,96	0,08–11,1	0,001	0,975
РЯ III ст.	4/19	3/80		7,11	1,44–35,1	6,99	0,009
РЯ IV ст.	6/32	3/68		5,0	1,16–21,5	5,46	0,002
РЯ IV ст.	6/32		0/32	–	–	6,62	0,011
РЯ IV ст.		3/68	0/32	–	–	1,46	0,228
РЯ IV ст.	6/32	3/100		7,46	1,75–31,87	9,47	0,003
РЯ (все группы)	10/51	5/122		5,71	1,84–17,68	10,93	0,003
РЯ (все группы)	10/51		1/58	13,9	1,7–112,91	9,57	0,006
РЯ (все группы)		5/122	1/58	2,44	0,28–21,34	0,69	0,407
РЯ (все группы)	10/51	4/180		10,73	3,21–35,93	21,1	< 0,001

Таблица 4.33 – Риск тромбоэмболических осложнений у больных РЯ

Локализация ЗНО	Субклинический гипертиреоз	Эутиреоз	Гипотиреоз	ОР	95%-й ДИ	χ^2	Критерий достоверности
РМЖ (люм)	6/14	3/55		13,0	2,70–62,69	13,76	0,002
РМЖ (люм)	6/14		0/29	–	–	14,11	0,001
РМЖ (люм)		3/55	0/29	–	–	1,64	0,508
РМЖ (люм)	6/14	3/84		20,25	4,24–96,82	22,21	< 0,001
РМЖ (ТНФ)	6/19	4/51		5,42	1,33–22,13	6,37	0,012
РМЖ (ТНФ)	6/19		2/26	5,54	0,98–31,46	4,29	0,039
РМЖ (ТНФ)		4/51	2/26	1,02	0,17–5,98	0,001	0,982
РМЖ (ТНФ)	6/19	6/77		5,46	1,52–19,58	7,88	0,005
РМЖ (все группы)	12/33	7/106		8,08	2,84–22,96	18,89	< 0,001
РМЖ (все группы)	12/33		2/55	15,14	3,12–73,52	16,51	< 0,001
РМЖ (все группы)		7/106	2/55	1,87	0,38–9,34	0,604	0,437
РМЖ (все группы)	12/33	9/161		9,65	3,6–25,65	26,87	< 0,001

Как следует из Таблицы 4.33, наличие субклинического гипертиреоза у больных метастатическим РМЖ увеличивает риск ТЭО в 9,5 раза ($OR = 9,65$; 95%-й ДИ 3,60–25,65; $\chi^2 = 26,87$; $p < 0,001$).

4.3.5. Выводы по анализу выживаемости у пациентов с диссеминированным раком яичника и метастатическим раком молочной железы

1. Наличие гипо- и гипертиреоза у больных диссеминированным РЯ III-IV ст. приводит к увеличению и снижению показателей безрецидивной выживаемости, при этом только гипертиреоза у больных РЯ III стадией заболевания приводит к достоверному снижению показателей общей выживаемости, а у больных РЯ IV стадией заболевания наличие гипо- и гипертиреоза до начала специального лечения приводит к достоверному увеличению и снижению показателей общей выживаемости соответственно.

2. Наличие гипо- и гипертиреоза у больных люминальным фенотипом метастатического РМЖ приводит к увеличению и снижению показателей выживаемости без прогрессирования соответственно, наличие гипертиреоза у больных трижды негативным фенотипом метастатического РМЖ приводит к достоверному снижению показателей выживаемости без прогрессирования.

3. Наличие гипертиреоза у больных люминальным фенотипом метастатического РМЖ приводит к снижению показателей общей выживаемости, при этом наличие гипотиреоза не приводило к достоверному увеличению показателей общей выживаемости, у больных трижды негативным фенотипом метастатического РМЖ достоверные различия в показателях общей выживаемости имели место только при сравнении между собой групп пациентов с гипо- и гипертиреозом.

4. Субклинический гипертиреоз у больных РЯ и РМЖ является значимым фактором коморбидности, проявляющимся в увеличении относительного риска ТЭО, что значительно увеличивает риск опухоль-неспецифической смертности.

4.4. Структура онкологической заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований у пациентов с тиреоидной патологией в анамнезе на примере сравнительного эпидемиологического исследования по типу «случай-контроль»

В рамках гранта КНВШ Правительства Санкт-Петербурга был выполнен скрининг и попытка ранней диагностики ЗНО наиболее часто встречаемых новообразований части пациентов, отобранных для изучения отдаленных эффектов длительно протекающего гипертиреоза.

4.4.1. Результаты проведения активного скрининга

Всего обследовано (активный скрининг + ранняя диагностика) 86 пациенток, ранее проходивших лечение по поводу тиреотоксикоза, и 57 пациенток из группы сравнения, что составило 7,58% и 5,98% от всех включенных в исследование пациентов. Все женщины дали сначала устное согласие на участие в исследовании, затем письменное. Предварительный объем исследования был общим для всех участниц данного наблюдения.

Таблица 4.34 – Клиническая характеристика пациентов, прошедших обследование по раннему выявлению ЗНО

Параметр	Значения	
	Гипертиреоз в анамнезе	Группа сравнения
количество пациентов, n	186	127
Возраст		
среднее значение, M±m	59,3	60,9
минимальное значение	49	52
максимальное значение	68	69
медиана	62	59
25%-й перцентиль	52	50
75%-й перцентиль	69	66,5
Заболевание ЩЖ		
не зарегистрировано	–	101
диффузный токсический зоб	109	–

Продолжение таблицы 4.34

Параметр	Значения	
	Гипертиреоз в анамнезе	Группа сравнения
диффузный токсический зоб	109	–
узловой токсический зоб	77	–
аутоиммунный тиреоидит	–	26
Тиреоидный статус**		
субклинический гипертиреоз	39	–
эутиреоз (нормотиреоз)	119	101
гипотиреоз	10	7
прием заместительной гормональной терапии аналогами L-тироксина	18	19
Результаты серологического исследования		
уровень СА-125 > 35МЕ/мл (для женщин)	14	1
Результаты лабораторного обследования		
положительная реакция Грегерсена	18	6
Результаты эхографического исследования		
патология органов малого таза (для женщин), в том числе впервые выявленная, из них:	37 11	18 9
миома матки	29/11***	10/4
опухоль яичника	3/3	1/1
полип эндометрия и/или гиперплазия эндометрия в постменопаузе	1/1	3/3
полип цервикального канала	3/2	–
смешанная патология	9/4	1/1
патология органов брюшной полости и почек, в том числе впервые выявленная	13 4	14 6
результаты рентгенологических методов обследования		
признаки злокачественного новообразования по данным СКТ органов грудной полости	3	1
признаки новообразования молочной железы, в том числе злокачественного	7 3	3 0
<i>Примечание:</i> * – указан возраст пациентов на 31 августа 2014 года; ** – тиреоидный статус определен на основании данных об уровне ТТГ в момент проведения данного обследования; *** – через / указывается количество впервые выявленных случаев		

Пациенткам с положительной реакцией Грегерсена было выполнено эндоскопическое исследование толстой кишки, при обнаружении полипов

выполнялась биопсия. Все пациенты с повышенными уровнями онкомаркеров проходили дальнейшее обследование у гинеколога (для женщин), данных за онкологическую патологии выявлено не было. Женщины с выявленными полипами женских половых органов и/или гиперплазией эндометрия впоследствии выполнялось гистероскопия и раздельное диагностическое выскабливание полости матки и цервикального канала, данных за онкологическую патологии выявлено не получено.

Таким образом, в результате проведения активного скрининга (см. Таблицу 4.35) у 32 пациентов заподозрено, а впоследствии верифицировано 13 злокачественных новообразований: у 3 пациенток РМЖ, у 4 пациенток – ЗНО легкого и у шести – ЗНО толстой кишки.

Таблица 4.35 – 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 (a)	1034 (b)	1135 (a + d)
Группа пациенток с эу- и гипотиреозом	36 (c)	917 (d)	953 (c + d)
Всего	137 (a + c)	1951 (b + d)	2088 (a + b + c + d)

Обращают на себя внимание данные ультразвукового исследования: достоверно в основной группе большее количество миомы матки ($\chi^2 = 4,523$; $p = 0,034$; F-критерий = 0,0366; ϕ -критерий = 0,178, $p < 0,05$) и молочной железы (фибромиома). Однако изучение распространенности доброкачественных новообразований не входило в задачи исследования.

Таким образом, в результате активного скрининга выявлено 13 злокачественных новообразования, т. е. 4,15 случаев из 100 обследуемых. Причем обращает на себя внимание значимое количество ложноположительных серологических и лабораторных данных, что делает их неудовлетворительными в рутинной клинической практике.

4.4.2. Результаты изучения онкологической заболеваемости

По данным, полученным к окончанию эпидемиологического исследования, после проведения активного скрининга и дообследования пациентов, а также выполнения рандомизации установлено, что зарегистрировано 101 (8,9%) и 36 (3,8%) больных и/или умерших от ЗНО в основной и группе сравнения соответственно (Таблица 4.35).

По данным представленным в Таблице 4.35, риск возникновения ЗНО у женщин с длительно протекающим гипертиреозом в анамнезе оказался выше более 2 раз ($OR = 2,36$; 95%-й ДИ 1,63–3,42; $p < 0,01$; $C = 0,102$, $V_k = 0,103$), причем риск развития гормонально-зависимых опухолей был увеличен более, чем в 2,5 раза ($OR = 2,65$; 95%-й ДИ 1,70–4,13; $p < 0,01$; $C = 0,114$, $V_k = 0,099$).

Таблица 4.36 – Заболеваемости ЗНО пациентов с тиреотоксикозом в анамнезе (по нозологическим формам)

Локализация ЗНО	Гипертиреоз в анамнезе (a/b)	Группа сравнения (c/d)	OR	95%-й ДИ	χ^2	Уровень значимости
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 ге- мобласты	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 из них: гормонально-зависимые опухоли	101/1034 79/1056	36/917 25/928	2,36 2,65	1,63–3,42 1,7–4,13	22,16 20,59	$p < 0,01$ $p < 0,01$
<i>Примечание:</i> РМЖ – рак молочной железы, РЯ – рак яичника, КРР – колоректальный рак, РЭ – рак эндометрия						

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; $p < 0,01$).

Таким образом, по данным нашего эпидемиологического исследования

женщины с длительно протекающим гипертиреозом в анамнезе имеют более высокий риск заболевания злокачественными новообразованиями по сравнению с женщинами с эу- и гипертиреозом, причем риск гормонально-зависимых опухолей несколько выше общеонкологического риска.

4.4.3. Результаты изучения смертности от онкологических заболеваний

Риск смерти от ЗНО в исследуемых группах пациентов представлен в Таблице 4.37.

Таблица 4.37 – 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

Как следует из Таблицы 4.35, риск смерти от ЗНО у женщин с гипертиреозом в анамнезе увеличен почти в 2,5 раза (ОШ = 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 (ОШ = 2,24; 95%-й ДИ 1,31–3,79, p < 0,05) и рак толстой кишки (ОШ = 5,70; 95%-й ДИ 2,98–6,95, p < 0,01), что, по всей видимости, связано с изменением биологической агрессивности опухоли.

4.4.4. Выводы по эпидемиологической части исследования

1. Женщины с длительно протекающим гипертиреозом в анамнезе имеют повышенный риск возникновения ЗНО в сравнении с пациентками с эу- и гипотиреозом (RR = 2,36; 95%-й ДИ 1,63–3,42; p < 0,01; C = 0,102; V_k = 0,103), при

этом наиболее значимое повышение относительного риска приходится на рак толстой кишки (OR = 4,48; 95%-й ДИ 1,31–15,32; $p < 0,01$);

2. Женщины с длительно протекающим гипертиреозом в анамнезе имеют повышенный риск смерти от ЗНО (OR = 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 (OR = 2,24; 95%-й ДИ 1,31–3,79, $p < 0,05$) и раком толстой кишки (ОШ = 5,70; 95%-й ДИ 2,98–6,95; $p < 0,01$).

3. 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.

Глава 5. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

5.1. Дефиниция гормонально-зависимых опухолей, их взаимосвязь с тиреоидным статусом, выбор нозологических форм, объекта и моделей исследования

Перечень нозологических форм, относящихся к гормонально зависимых опухолям, претерпевал трансформацию в течение всего последующего времени после декларирования данного термина [35; 75; 286, 467]. Само понятие гормональной зависимости подразумевает наличие рецепторов к действию гормональных препаратов и/или наличие определенных эффектов после действия блокаторов эндогенных гормонов [11; 34; 117; 199]. Однако в настоящее время под гормонально-зависимыми опухолями понимают исключительно новообразования, экспрессирующие рецепторы половых стероидных гормонов (ER, PR, AR) и отвечающие на терапию ингибиторами и модуляторами синтеза, метаболизма и действия половых стероидов, что связано с успехами, достигнутыми при лечении СМЭР, ИА и блокадой гонадотропной функции гипофиза а-ГнРГ, а также применением селективных модуляторов прогестероновых рецепторов (SPRM) [35; 34; 75; 497]. Следует отметить, что другие лиганд-рецепторные системы как, например, даже PR, несмотря на эффективность SPRM в лечении такой частой доброкачественной опухоли как миомы матки, и данные превентивного эффекта в отношении РМЖ не нашли широкого применения в клинической онкологии [11; 209; 497]. Системы нестероидных гормонов, в частности йодотиронинов, также изучаются на порядок меньше, чем эстрогены [4; 5; 375; 412].

На протяжении десятилетий наблюдений было установлено преобладание различных сочетаний первично-множественных опухолей гормонально-зависимых новообразований [67; 81], к которым изначально относили прежде всего РМЖ и РЭ, а затем после открытия ER в ткани опухолей яичника к данным нозологическим формам стали относить РЯ [54; 146; 148; 282; 386]. Установленная высокая частота преобладания первично множественных новообразований, локализованных в органах репродуктивной системы среди женщин при частом сочетании [23; 68; 123; 274] данных ЗНО с КРР позволяет отнести рак толстой кишки у женщин к гормонально-зависимым опухолям.

Именно способность ТГ активировать ER в отсутствие специфического лиганда и активировать экспрессию эстроген-зависимых генов стало решающим в нашем выборе для изучения именно гормонально-зависимых новообразований, ассоциированных с женским полом [163; 201; 354; 472]. Научных данных о способности ТГ активировать AR нет, несмотря на данные о способности ТГ влиять на метаболизм эстрогенов у мужчин [189; 346; 466; 526].

Изначально нами планировалось выбрать экспериментальные нозологические формы, характеризующиеся половым диморфизмом (РМЖ и РЭ) [7; 98]. Общепринято, что, несмотря на многообразие фенотипов, каждый из которых требует своего подхода к лечению, РМЖ, в целом, остается гормонально-зависимым ЗНО [10; 11; 35; 36; 37]. При выборе второй нозологической формы с учетом совокупности нижеуказанных факторов было принято решение заменить РЭ на РЯ, несмотря на то, что включение данной нозологической формы (за исключением эндометриоидного РЯ) в гормонально-зависимые ЗНО признается далеко не всеми авторами [107; 143; 386; 409] на основании следующего:

– только в эндометрии и в плаценте в отличие от других тканей в норме экспрессируются высокие уровни DIO 3-го типа, которая в отличие от других изоформ катализирует превращение T4 в реверсивный T3. Последний, в свою очередь, также имеет такое же сродство к интегринавому рецептору как и T4. Данные особенности метаболизма йодотиронинов в эндометрии, отличные их действия в других тканях, ограничивают представления о системных эффектах ТГ [196; 230; 339; 394; 407].

– в настоящее время ключевой тезис заключается в том, что РЭ является симптомным заболеванием, диагностируется на ранних стадиях, результаты лечения являются удовлетворительными, в то время как РЯ не соответствует требованиям популяционного скрининга, диагностируется, как правило, на III-IV стадиях и не имеет удовлетворительных результатов лечения [9];

– клетки РЯ экспрессируют рецепторы стероидных гормонов [43; 168; 249; 269, 346];

– в научной литературе описаны случаи ответа больных РЯ на терапию ИА и/или селективными модуляторами эстрогеновых рецепторов (СМЭР) [63];

– ранее была установлена корреляционная связь между степенью злокачественности серозного РЯ и уровнем экспрессии интегрина $\alpha\beta 3$, что делает актуальным изучение влияния йодотиронинов на течение РЯ [319; 368; 494].

Выбор экспериментальных моделей КРР в диссертационном исследовании продиктован следующими факторами:

– КРР у женщин изначально относился к гормонально-зависимым ЗНО, при этом эти данные в настоящее время подтверждаются экспрессией ER и рецепторов к ТГ в нормальной и злокачественно трансформированной ткани толстой кишки [424], а также превентивной ролью длительного приема КОК в отношении риска ЗНО толстой кишки [307; 343];

– полученные нами данные эпидемиологического исследования, демонстрирующие увеличение распространенности ЗНО толстой кишки, регламентировали необходимость проверки данной гипотезы на модели химически-индуцированного экспериментального канцерогенеза.

Значительное количество исследований, выполненных в странах Евроатлантического блока, включают 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 (в некоторых странах с 70-х гг. XX века) (см. Таблицу 5.8).

Однако в настоящее время исследования на культуре клеток находятся в определенном «методологическом тупике» и отражают лишь частичные эффекты, которые происходят в целостном организме, так как являются проекцией «плоской биологии» [39; 40; 412]. В рамках целого организма объемное 3D-новообразование в своей структуре формирует условную периферию, контактирующую с неизменными клетками организма и клетками иммунной системы, и условное ядро, в котором в условиях гипоксии и другого отличного от всего организма метаболизма происходит селекция и выживание наиболее агрессивных клеток [116; 320]. Например, появились данные, что гипоксическое ядро опухоли обеспечивает выброс

находящимися там клетками АТФ, которая стимулирует опухолевый ангиогенез, экспрессию провоспалительных генов в соматических клетках и изменение иммунного ответа [145; 506]. В настоящее время исследования на культурах клеток опухолевых линий не способны воспроизвести внутриопухолевый гипоксический градиент, в центр которого из-за недоразвитости сосудистого русла не проникают питательные вещества и кислород [34; 375]. Данное положение ставит под сомнение эффективность монотерапии антиангиогенными факторами, экспрессия которых отсутствует в центре опухоли [51; 116; 506].

Поэтому нами был сделан основной упор на неизученных или малоизученных моделях эндокринного влияния при канцерогенезе: на системное действие эффектов различных йодотиронинов (Т4 и Т3), клиническое течение изучаемых нозологических форм при различном тиреоидном статусе и эпидемиологическое сравнение пациентов с длительно протекающим гипертиреозом в анамнезе.

Личное отношение автора к запланированному и впоследствии выполненному эпидемиологическому исследованию заключается в том, что в условиях отсутствия в РФ развитого института «неинфекционной эпидемиологии» даже единичные проведенные в нашей стране популяционные эпидисследования позволяют определить значимые перспективы и направить силы и средства на скрининг, активное выявление, лечение и профилактику одной или нескольких нозологических форм, связанных с определенными факторами. Почему, на наш взгляд, нельзя экстраполировать полученные за рубежом эпидемиологические данные? Во-первых, все эпидемиологические данные подразделяются в отношении этнического состава выборки на два основных типа: моноэтнические, выполненные в конкретном регионе, как правило, унитарных государств, и мультиэтнические [47; 62; 373], являющиеся отражением реального многонационального состава региона (страны) или включающие запланированный отбор, исходя из пропорционального состава народностей и этнических групп [99; 316]. Во-вторых, этнический состав Нового Света, стран Азии и Африки крайне отличается от состава РФ, так как в нашей стране удельный вес представителей титульной нации превышает 70% [12; 113; 209]. В-третьих, современные демографические тенденции Европейского Союза, связанные с естественной убылью

титульных наций и широкой миграцией населения из зон «гуманитарных катастроф», ставят под сомнение актуальность ранее выполненных эпидемиологических исследований [198; 316; 504]. Примером этнических особенностей является недавно выявленный «эффект основателя» («эффект прародителя»), заключающийся в уникальной гомогенности мажорной мутации (5382insC) в гене BRCA1 на территории, ранее относящейся к Российской Империи (РФ, Украина, Белоруссия, Польша) [41; 430; 459]. Скорее всего, недавно выявленная уникальная гомогенность славянского населения является отдаленным эффектом «бутылочного горлышка», заключающегося в снижении генетического разнообразия вследствие неопределенных событий, случившихся несколько столетий или тысячелетий назад [35; 36; 494]. Уникальная гомогенность полиморфизмов и мутаций выявлены и у населения некоторых исторически труднодоступных регионов, например, в Исландии, Ирландии, Японии, некоторых народов Кавказа, Тибета и Экваториальной Африки [10].

5.2. Обсуждение результатов экспериментальных исследований

Все рассмотренные нами модели экспериментального развития и течения опухолей являются моделями, используемыми в экспериментальной онкологии в течение нескольких десятилетий [157; 241; 280; 361; 304; 450; 443; 451; 506]. Из всех лекарственных средств (ЛС), нарушающих синтез ТГ в ЩЖ, за исключением радиоактивного йода, нами использовались самые распространенные в клинической практике тиреостатики (пропилтиоурацил и мерказолил) для возможности экстраполяции полученных данных в реальную клиническую практику.

К началу проведения экспериментов были получены значимые данные по влиянию йодотиронинов (Т3, Т4 и ТТУК) на модели культур опухолевых клеток, в которых описана тиреоид-зависимые механизмы клеточной пролиферация, сопровождающиеся усилением экспрессии фактором пролиферации и снижением экспрессии факторов апоптоза, усиление миграционного и инвазивного потенциала опухолевых клеток, усилением синтеза и секреции проангиогенных факторов, проэстрогенными эффектами (фосфорилирование альфа-изоформы ER α и активация

транскрипции эстроген-зависимых генов) и иммуносупрессивными (усиление экспрессии PD-L1) эффектами (см. Таблицу 5.1).

Таблица 5.1 – Влияние йодотиронинов *in vitro* (на культуры опухолевых клеток)

Модель	T3	Источник	T4	Источник	T3 и/или T4	источник	Тетратиройдоуксусная кислота	Источник
РМЖ	↑ пролиферацию опухолевых клеток	[157; 201; 244; 388]	↑ пролиферацию опухолевых клеток	[472]	↑ фосфорилирование ERα и активация транскрипции эстроген-зависимых генов	[201; 244; 388]	↑ апоптоза ↑ уровень ингибиторов неоплазии	[232]
	↑ миграционного потенциала опухолевых клеток	[217]	↑ экспрессию PDL1	[324]	↑ митохондриального метаболизма	[470]	↓ экспрессия PDL1	[324]
	↑ хемо-сенситивизация	[269; 470]			↓ уровня SMP30	[433]		
					активация c-fos	[345]		
РПредЖ	↑ пролиферацию опухолевых клеток	[491]	↑ миграционного потенциала опухолевых клеток	[194; 534]	активация c-fos	[345]		
					↓ экспрессии BTG2	[491]		
НМРЛ			↑ экспрессии HIF-1α	[327]	↑ пролиферацию опухолевых клеток	[354; 378]	↓ пролиферацию опухолевых клеток	[478]
ЭРЯ	↑ пролиферацию опухолевых клеток	[371; 446]	↑ пролиферацию опухолевых клеток	[267; 371; 446]	ЭМП	[515]	↑ апоптоза	[445]
	Активация ФИ-3-К	[447]	Активация MAPK	[447]			↓ пролиферацию опухолевых клеток	[445]
РШМ			Активация MAPK	[325; 326; 444]				
ОЦНС	↑ пролиферацию опухолевых клеток	[371]	↑ пролиферацию опухолевых клеток	[446; 371]			↓ уровень ангиогенеза	[469]
	↓ апоптоз	[267]	↓ апоптоз	[446; 267]				
	активация редифференцировки	[323]						
	↓ gas-индуцированную пролиферацию	[469]						
ПКР	↑ пролиферацию опухолевых клеток	[410]					↓ пролиферацию опухолевых клеток	[523]
РЖ	↑ экспрессию HIF1α	[335]						
	↑ экспрессию VEGF	[335]						
РПодЖ	↑ пролиферацию опухолевых клеток	[435]	↓ пролиферацию опухолевых клеток	[371]			↓ пролиферацию опухолевых клеток	[525]
	↑ миграционного потенциала опухолевых клеток	[435]					↓ уровень ангиогенеза	[525]
	↑ миграционного потенциала опухолевых клеток	[435]						
	↓ пролиферацию опухолевых клеток	[358], 371]						

Продолжение таблицы 5.1

Модель	T3	Источник	T4	Источник	T3 и/или T4	источник	Тетратиройодоуксусная кислота	Источник
КРР	↑ клеточную пролиферацию и дифференцировку	[424]	↑ пролиферацию опухолевых клеток	[314]	↑ экспрессию белка MDR-1	[363]		
			↑ экспрессию PDL1	[324]				
ГЦР	↑ миграционного и инвазивного потенциала опухолевых клеток	[167; 171]	↑ регенерации и самообновления клеток	[511]				
	Активация MAPK	[234]						
	Активация Akt внутриклеточных сигнальных путей	[234]						
	↓ пролиферацию опухолевых клеток	[172; 330; 530]						
	↓ инвазивного потенциала опухолевых клеток	[169]						
АКР	↑ пролиферацию опухолевых клеток	[371]	↑ пролиферацию опухолевых клеток	[371]				
РЦЖ	↑ пролиферацию опухолевых клеток	[329]	↑ пролиферацию опухолевых клеток	[329]			↓ пролиферацию опухолевых клеток	[522; 524]
БКР	↑ апоптоз	[339]						
	↓ пролиферацию опухолевых клеток	[339]						
ММ					↑ пролиферацию опухолевых клеток	[175]	↓ пролиферацию опухолевых клеток	[174]
					↑ выживаемость опухолевых клеток	[176]	↑ апоптоза	[174]
					↑ миграционного потенциала опухолевых клеток	[177]		
					↑ инвазивный потенциал опухолевых клеток	[177]		
Л	не оказывают влияние	[224]	не оказывают влияние	[224]				
Лимф					↑ пролиферацию опухолевых клеток	[161]		
					↑ экспрессию VEGF	[161]		
ХКЭ	↑ уровень ангиогенеза	[185; 376]	↑ уровень ангиогенеза	[139; 185; 376; 377]			↓ уровень ангиогенеза	[378; 522; 523; 524]

Примечание: АКР – аденокарцинома, БКР – базальноклеточный рак, ГЦР – гепатоцеллюлярный рак, КРР – колоректальный рак, Л – лейкоз, ММ – множественная миелома, НМРЛ – немелкоклеточный рак легкого, ПКР – почечноклеточный рак, РЖ – рак желудка, ОЦНС – опухоли центральной нервной системы (глиома, глиобластома, нейробластома), РМЖ – рак молочной железы, РПредЖ – рак предстательной железы, РПодЖ – рак поджелудочной железы, РШМ – рак шейки матки, РЦЖ – рак щитовидной железы, ХКЭ – хориоаллантоис куриного эмбриона, ЭРЯ – эпителиальный рак яичника.

Однако диаметрально противоположные эффекты, установленные на культурах опухолевых клеток, является методологической погрешностью, так как, во-первых, в рамках целостного организма опухоль представляет собой иерархическую

трехмерную структуру, во-вторых, Т4 и Т3 встречаются в различных соотношениях и имеют несколько отличный метаболизм, т. е. комбинаторная вариабельность конечных эффектов может быть весьма обширной. В рамках целого организма на конечные эффекты влияют следующие факторы:

- соотношение секреции Т4 и Т3 клетками ЩЖ, так как данные йодотиронины имеют разную аффинность к мембранному и ядерным рецепторам: Т4 – основной лиганд интегрина рецептора, а по отношению к ядерным TR является прогормоном; Т3, наоборот, является основным лигандом TR [369; 518];
- особенности энтерогепатической циркуляции Т3 и Т4 [190; 379];
- уровни и изоформы DIO: DIO 3-го типа метаболизирует Т4 в rТ3, который обладает высокой аффинностью к мембранному рецептору [196; 230; 339; 394; 407];
- уровни экспрессии $\alpha_v\beta_3$ в опухолевых клетках [144; 190].

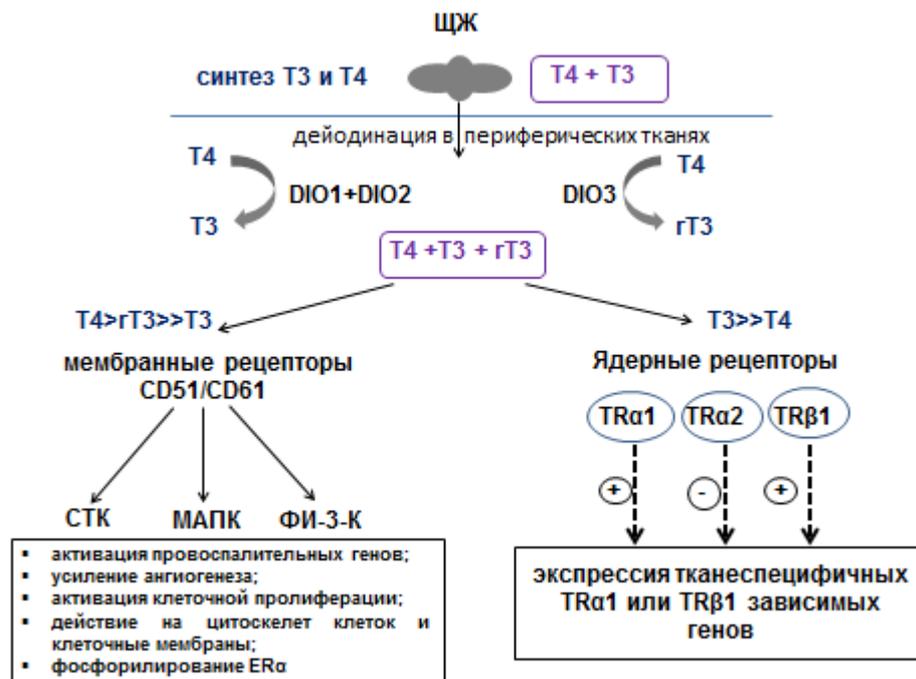


Рисунок 5.1 – Механизм формирования разнообразных эффектов ТГ (на уровне всего организма)

– содержанием различных белков экстрацеллюлярного матрикса: внеклеточный домен интегрин $\alpha_v\beta_3$ не является рецептором ТГ при его взаимодействии с

белками ВКМ, которые содержат RGD (Arg-Gly-Asp – аминокислотную последовательность [173; 186; 229];

– уровни экспрессии различных изоформ TR: TR α 1 или TR β 1, – воздействие на которые приводит к активации различного профиля генов, при этом TR α 2, напротив, является лиганд-независимым отрицательным регулятором активности TR [189; 342; 348; 363; 365];

– полиморфизм и/или мутации в генах, транскрипция в которых активируется в ответ на стимуляцию ТГ [192; 263; 390; 396; 516].

В серии экспериментов влияние длительного введения тиреостатиков и йодотиронинов на частоту возникновения РМЖ у инбредных мышей линии СЗН-А были получены дозозависимые эффекты для Т4 и отсутствие значимых дозозависимых эффектов для ПТУ, т. е. с увеличением ежедневной дозы L-тироксина происходило увеличение частоты возникновения новообразований, а при индукции ПТУ-индуцированного гипотиреоза различной степени (легкой степени, средней степени тяжести, тяжелой степени) установлено, что утяжелением степени гипотиреозного состояния не приводит к снижению частоты возникновения новообразований молочной железы. Таким образом, с усилением степени гипертиреоза увеличивается частота возникновения опухолей молочной железы, а усиление степени гипотиреоза от легкой до более выраженного не приводит к снижению частоты возникновения опухолей молочной железы и остается на уровне, не отличном от гипотиреоза легкой степени. При условном экстраполировании полученных данных в клиническую практику можно предположить, что индукция гипотиреоза как легкой, так и тяжелой степени может сопровождаться одинаковыми эффектами. Это крайне важно для возможности использования тиреостатиков в клинической практике: гипотиреоз легкой степени реже приводит к развитию нарушений психоэмоциональной сферы (глубокая депрессия, тревога) и интеллекта (нарушение памяти) [2; 20; 22; 27; 59]. Следует отметить, что в тех клинических исследованиях, где применялась индукция ПТУ-гипотиреоза режим приема тиреостатика соответствовал гипотиреозу легкой степени. Самым ключевым исследованием на данной линии мышей, на наш взгляд, является эксперимент с внутрибрюшным введением Т4 и Т3

на фоне перорального введения ПТУ. При одинаковых дозировках Т4 и Т3, частота была достоверно выше в группе с Т4-индуцированным гипертиреозом, в то время как при Т3-индуцированном гипертиреозе частота возникновения опухолей молочной железы не достигла критического уровня значимости по отношению к условно эутиреоидной группе. Данное экспериментальное наблюдение свидетельствует о том, что проканцерогенные эффекты изучаемых йодотиронинов различаются: эффекты Т4 в отношении частоты возникновения опухолей молочной железы превышают эффекты Т3 при одинаковых концентрациях вводимых субстанций. Полученный результат при его подтверждении в клинической практике будет дополнительным основанием для назначения ЗГТ с помощью лиотиронина вместо используемого L-тироксина у онкологических больных [518]. В исследованиях Herberg A. с соавт. индукция гипотиреоза с введением ЗГТ Т3 с положительным эффектом, заключающимся в стабилизации заболевания, использовалась в качестве паллиативной терапии у пациентов с диссеминированными формами ЗНО различных локализаций [253].

В экспериментальной части диссертационной работы с использованием перививаемых опухолей (опухоль Эрлиха, опухоль РЯ) у лабораторных животных нами получены сходные результаты: в группе гипотиреоза легкой и средней степени тяжести вне зависимости от введения тиреостатика отмечалось увеличение продолжительности жизни лабораторных животных, в группе гипертиреоза отмечалось уменьшение продолжительности жизни лабораторных животных, при этом кумулятивные эффекты Т4 были более выраженными эффектов Т3. Следует отметить, что, возможно, кроме проканцерогенных эффектов йодотиронинов, заключающихся в стимуляции клеточной пролиферации, ангиогенеза, миграции опухолевых клеток и иммуномодулирующем действии, во всех экспериментах отмечались дополнительные токсические эффекты избыточных концентраций йодотиронинов. Однако с учетом использования нами Т4 и Т3 и оценки из раздельного действия показатели выживаемости были больше в группах с Т3-индуцированным гипертиреозом, что свидетельствует о преобладании

проканцерогенных эффектов над описанной в научной литературе системной токсичностью [60; 61; 101; 102; 105; 106].

Полученные нами экспериментальные данные на примере перевиваемой асцитной опухоли Эрлиха, которая ранее получена из клеток РМЖ, и индуцированных химическим канцерогеном опухолей подтверждают данные о неспецифичности эффектов ТГ в отношении модулирования опухолевой прогрессии при различном типе опухолей.

В серии экспериментальных наблюдений на модели асцитной опухоли яичника крайне интересным наблюдением было достоверное увеличение удельного веса лабораторных животных с клинически определяемой кахексичной формой заболевания. Следует отметить, что похожих данных на других линиях лабораторных животных, включая перевиваемую асцитную опухоль Эрлиха, нами не получено, что, скорее всего, связано с видовой чувствительностью к избыточным концентрациям ТГ.

Синдром анорексии-кахексии, наиболее часто включающий такие неспецифические симптомы как утомляемость, астению, потерю веса, снижение концентрации внимания, бессонницу или сонливость, эмоциональную реактивность, является не только осложнением опухолевого процесса, но и изначально неблагоприятным фактором риска течения ЗНО и достаточно часто причиной смерти пациента [74; 362]. Преобладание катаболических процессов над анаболическими происходит вследствие повышенной секреции опухолевыми клетками целого ряда провоспалительных цитокинов [465]. Также получены данные о секреции опухолью БАВ, являющихся лигандами к мышечным миозиновым рецепторам, взаимодействием с которыми формирует мышечную слабость, а введение антагонистов этих рецепторов приводило к увеличению жизни онкологических больных [39; 332].

Состояния, характеризующиеся гиперйодотиронинемией, обеспечивают следующие эффекты на уровне всего организма [476; 494; 518]:

- нарушение ритма и проводимости;
- гиперкальциемия с исходом в остеопороз;
- нарушение психоэмоциональной сферы.

ТГ за счет воздействия на Т2 рецепторы, расположенные на мембране митохондрий, приводят к разобщению процессов окисления и фосфорилирования, что заключается в снижении пула аденозинтрифосфата (АТФ). Также при гипертиреозе отмечается повышенный синтез провоспалительных цитокинов, что синергирует проканцерогенные эффекты [319; 526].

Возможно, митохондриальная дисфункция, формирующаяся под влиянием избыточных концентраций Т2, наряду с каскадом цитоплазматических изменений приводит к оксидативному стрессу [5; 79; 80], что приводит к повреждению оргanelл и ДНК. Не менее вероятно, что стимуляция митохондриальных рецепторов [136; 531] избыточными концентрациями Т2 приводит к синтезу митокинов [406; 426], в результате чего происходит изменение профиля метилирования ДНК [25; 26; 138; 402] и/или внеклеточного матрикса [66; 140; 291].



Рисунок 5.2 – Альтернативный механизм быстрых и отдаленных эффектов ТГ (на уровне всего организма)

По всей видимости, в эксперименте на модели асцитной опухоли РЯ имело место дополнительное системное токсическое действие йодотиронинов, заключающееся в развитии синдрома раковой кахексии у некоторых лабораторных животных, которые, возможно, отличались друг от друга профилем эпигенетической экспрессии генов [57; 65], где гормоны ЩЖ увеличивали степень системного катаболизма.

Эксперимент с химически индуцированными опухолями должен был частично ответить на вопрос, влияют ли ТГ на опухолевую трансформацию или только влияют на течение на ЗНО. Было установлено, что частота возникновения химически индуцированных опухолей молочной железы и толстой кишки была максимальной в группе индуцированного L-тироксидом гипертиреоза и составила 76,7% и 70,0% соответственно. Снижение частоты возникновения химически индуцированных опухолей были минимальными в группах введения тиреостатиков.

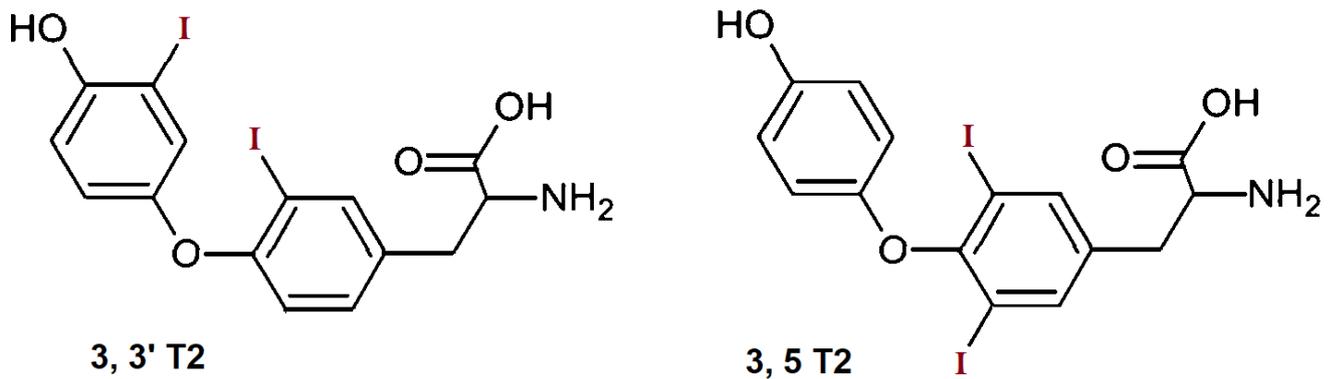


Рисунок 5.3 – Химическая формула дийодотиронинов

В группе лабораторных животных, получавших Т3, частота возникновения опухолей толстой кишки и опухолей молочной железы была недостоверно меньше, чем при индукции Т4-гипертиреоза: 66,67 vs 76,67% и 50,3 vs 70,0% соответственно. Полученные нами данные подтверждают, что, скорее всего, йодотиронины способствуют переходу опухолей из доклинической стадии в клиническую, усиливая рост и развития первичной опухоли, при этом проканцерогенные эффекты Т3 менее выражены, чем эффекты Т4. Однако описанные выше морфологические изменения в интактных тканях молочной железы и толстой кишки, позволяют предполагать, что при гипотиреозе происходит атрофия железистых элементов как протокового, так и кишечного эпителия. Данная случайно выявленная морфологическая закономерность предполагает, что атрофичная эпителиальная ткань со сниженным количеством клеточных элементов становится не только менее чувствительной к канцерогенным воздействиям, но и с точки зрения теории вероятности уменьшает количество трансформированных элементов. Также, возможно,

атрофия эпителия формирует определенное микроокружение, которое снижает возникновение опухолевых прениш.

В Таблице 5.2 представлены данные влияние Т3 и Т4 на течение экспериментальных опухолей *in vivo*.

Таблица 5.2 – Влияние йодотиронинов *in vivo* (на моделях лабораторных животных)

Модели	Гипотиреоз	Источник	Гипертиреоз	Источник
РМЖ	↓ частоту возникновения опухолей	[17; 18; 241; 342; 337; 450; 505; 507]	↑ частоту возникновения опухолей	[17; 18; 443; 505;]
	↓ скорость роста опухоли	[337; 347; 450]	↑ агрессивность	[17]
	↓ объема опухоли	[342]		
РПЖ	↓ скорость роста опухоли	[477; 478]		
НМРЛ	↓ скорость роста опухоли	[478]	↑ скорости роста опухоли	[293; 160]
			↑ интенсивности ангиогенеза	[160]
			↑ метастатического потенциала	
РЖ			↑ частоту возникновения опухолей	[272]
КРР	↓ частоту возникновения опухолей	[18]	↑ частоту возникновения опухолей	[18; 69]
ГЦР	↓ скорость роста опухоли	[347; 361]	↑ инвазивный потенциал опухолей	[171]
	↓ частоту возникновения опухолей	[347; 361]	↑ количество легочных метастазов	[171]
	↓ объема опухоли	[347; 361]		
	пренеопластическая регрессия	[222]		
	↑ инвазивный потенциал опухолей	[347]		
	↑ количество метастазов	[347]		
РЩЖ	↓ скорость роста опухоли	[338]		
Меланома	↑ показатели выживаемости	[212]		
БКР			↓ скорость роста опухоли	[339]
Саркома			↑ скорости роста опухоли	[304]
			↑ количество метастазов	[304]
Лимфома			↑ скорости роста опухоли	[463]
			↓ выживаемость	[464]
ОЭ			↑ скорость накопления асцита	[215]
			↓ выживаемость	[453]

Примечание: БКР – базальноклеточный рак, ГЦР – гепатоцеллюлярный рак, КРР – колоректальный рак, НМРЛ – немелкоклеточный рак легкого, ОЭ – опухоль Эрлиха, ПКР – почечноклеточный рак, РЖ – рак желудка, РМЖ – рак молочной железы, РПЖ – рак предстательной железы, РШМ – рак шейки матки, РЩЖ – рак щитовидной железы, ЭРЯ – эпителиальный рак яичника

Полученные нами данные соответствуют данным большинству авторов: гипо- и гипертиреоз приводит к замедлению/ускорению «естественной теории развития» опухоли, что проявляется в модулировании частоты возникновения опухоли, скорости роста опухоли, инвазивного потенциала, увеличению количества метастазов, выживаемости [34; 38; 40].

В целом, наши данные ответили на ранее не изученные вопросы относительно эффектов различных (наиболее часто используемых в клинической практике) тиреостатиков и йодотиронинов (Т4 и Т3): они подтверждают и методологически дополняют накопленные ранее экспериментальные данные (см. Таблицу 5.2).

К настоящему времени продемонстрированы весьма интересные данные, касающиеся иерархически детерминированных разделенных механизмов регуляции роста и развития опухоли [34; 40; 387]. Внеклеточный аденозин, метаболизирующийся из вырабатываемого гипоксическим ядром опухоли АТФ под влиянием ферментов CD39 и CD73, подавляет воспалительные реакции, возникающие как часть противоопухолевого иммунитета [145; 320, 422; 506]. Основой иммуносупрессивных свойств аденозина является его взаимодействие с аденозиновыми рецепторами, экспрессирующихся на различных клетках иммунной системы: происходит подавление пролиферации, секреции цитокинов и хемокинов и снижение цитотоксичности Т-лимфоцитов, NK-клеток, NKT-клеток и нейтрофилов, а также подавление презентации антигенов и продукции цитокинов Мф и DC [145; 503]. Уникальность этого механизма заключается в том, что в экспериментах с лабораторными животными с нокаутированным геном, кодирующим A2A рецептор аденозина, другие механизмы не компенсировали отсутствие аденозинового взаимодействия [116; 503]. Избыточные концентрации ТГ дополняют эффекты синтезированного опухолью аденозина: усиливают опухолевый ангиогенез и активацию тканеспецифичных провоспалительных генов в опухоли и её микроокружении, а также за счет усиление экспрессии PD-L1 подавлять противоопухолевый иммунитет [245; 324]. Частота отторжения перевиваемой опухоли, у нокаутированных мышей с выключенным геном рецептора A2A кардинальным образом отличалась от группы сравнения [320, 503]. Выключение одного из аденозиновых рецепторов привело к

спонтанному отторжению 60% перевитых опухолей, при этом в группе сравнения отторжения опухолей не было ни в одном случае [116; 298]. В контексте относительно новых данных модно постулировать, что ТГ усиливают эти механизмы посредством следующих эффектов:

- усиливают гипоксию внутри ядра опухоли вследствие активации анаэробных путей энергообмена. Йодотиронины вызывают экспрессию HIF-1 α , что приводит к изменению углеводного обмена за счет активации транспортера глюкозы 1 (GLUT1), монокарбоксилированного транспортера глюкозы (MCT4) и других ассоциированных с анаэробным углеводным обменом ферментов [39; 40; 364];

- усиливают экспрессию PD-L1, что блокирует противоопухолевый иммунный ответ. Кроме этого ТГ демонстрируют селективные иммуномодулирующие эффекты [40; 193; 387], что проявляется в системном ингибирующем действии на иммунную систему: ингибирование хемотаксиса, фагоцитоза, клеточной цитотоксичности в иммунокомпетентных клетках [38; 40];

- активирует синтез тканеспецифичных провоспалительных генов, что изменяет опухолевое окружение и формирует образование «пренишей».

В рамках двух основных теорий опухолевой прогрессии ТГ усиливают прогрессию опухоли (см. Таблицу 5.3).

Таблица 5.3 – Влияние ТГ на естественную историю развития опухоли в рамках основных теорий опухолевой прогрессии [38; 39; 40]

<i>Иерархическая теория</i>	<i>Клональная теория</i>
<ul style="list-style-type: none"> – ТГ не влияют на трансформацию опухолевых клеток; – усиливают атипичскую пролиферацию, опухолевый ангиогенез первичной опухоли так и метастазов опухоли; – за счет усиления пролиферации способствует накоплению числа мутаций в клетках опухоли; – подавляет противоопухолевый иммунитет; – усиливает миграционный потенциал опухолевых клеток, что обеспечивает последовательную интра- и экстравазацию при метастазировании 	<ul style="list-style-type: none"> – Не влияют на активацию стволовых раковых клеток; – за счет изменения профиля экспрессии генов вносят значительный вклад в формирование пренишей и нишей для стволовых раковых клеток; – усиливают миграционный потенциал всех клонов опухоли, включая стволовые раковые клетки; – усиливают атипичское деление стволовых клеток опухоли, увеличивая удельный вес данного клона

Таким образом, можно отметить, что ТГ не влияют на возникновение опухолей, однако усиливает рост и агрессивность солидных новообразований.

Таблица 5.4 – Влияние ТГ на поддержание опухолевого роста и прогрессии ЗНО [3; 26; 34; 39; 40; 76; 120; 286; 497]

<i>Свойства нетрансформированных клеток</i>	<i>Особенности опухолевых клеток</i>	<i>Роль ТГ</i>
клеточное деление не происходит самостоятельно, деление клеток происходит только в случае получения внешнего «сигнала» к пролиферации	все опухолевые клетки характеризуются активацией биомолекул, запускающих неконтролируемое клеточное деление	за счет экспрессии пролиферативных факторов ускоряют процессы клеточного деления
формирование клона клеток, имеющего аномальную пролиферацию, формируется каскад реакций от окружающих тканей, направленных на прекращение избыточной пролиферации	трансформированные клетки в связи с утратой соответствующих рецепторов, сигнальных белков и/или транскрипционных факторов не способны отвечать антипролиферативные сигналы	за счет подавления экспрессии проапоптотических факторов, уменьшают способность клеток к апоптозу
после достижения лимита Хэйфлика запускается механизмы апоптоза	Опухолевые клетки утратили полноценную способность к апоптозу их персистенция происходит до появления несовместимых с жизнью клетки поврежденный генома	
дифференцированные клетки находятся в трехмерной структуре с белками внеклеточного матрикса, при этом в случае утраты сигналов от межклеточного вещества запускается программа апоптоза	способность к инвазии и метастазированию	за счет влияния на полимеризацию актина и тубулина (цитоскелет) и активации киназы фокальной адгезии ТГ усиливают миграционный потенциал клеток
стабильность генома	генетическая нестабильность – способность накапливать мутации с многократно увеличенной скоростью	за счет ускорения процессов клеточного деления происходит ускорение процессов накопления мутаций
взаимодействие с иммунокомпетентными клетками	наличие локальной иммуносупрессии.	ТГ усиливают секрецию PD-L и снижают цитотоксичность иммунокомпетентных клеток
наличие пула стволовых клеток поддерживает архитектуру тканей	поддержание клонального внутриопухолевого многообразия	активируют процессы асимметричного деления стволовых клеток
способность к аэробному и анаэробному метаболизированию глюкозы	преимущество анаэробного пути метаболизма глюкозы, по аэробному пути	ТГ усиливают экспрессию ферментов, участвующих в анаэробном метаболизме глюкозы и разобщают процессы окисления и фосфорилирования в митохондриях

В контексте знаний (ещё сформулированных D. Hanahan и R. Weinberg [375; 412]) о свойствах опухолевых клеток, обладающих уникальным набором биологических характеристик, отличающих их от нетрансформированных клеток: продукция аутопролиферативных сигналов, резистентность к факторам, сдерживающим деление, утрата способности к апоптозу, неограниченный пролиферативный потенциал,

способность к инвазии и метастазированию, геномная нестабильность, формирование механизмов противоопухолевой иммуносупрессии, особенности углеводного обмена (преимущественно аэробный гликолиз), – нами сопоставлено влияние ТГ на поддержание роста и развитие опухолевых клеток всех локализаций.

С учетом совокупности экспериментальных данных можно предположить, что избыточные концентрации йодотиронинов переводят индолентные опухоли в агрессивные и/или ускоряют переход доклинической этапа существования опухоли в клиническую, т.е. ускоряют «естественную историю развития опухоли».

5.2. Обсуждение результатов морфологического и иммуногистохимического исследования

Выбор маркеров пролиферации, ангиогенеза и иммуноопосредованного взаимодействия, экспрессия которых определялась в нашем исследовании в опухолевой ткани РЯ и РМЖ, был обусловлен накопленными научными данными по корреляции данных цитокинов с агрессивностью опухоли (см. Таблицу 5.5).

В нашем исследовании разница в уровнях экспрессии маркера ангиогенеза VEGF, выраженного в удельном весе позитивных по искомому антигену клеток, была достоверно выше в ткани опухоли, полученной от пациентов с гипертиреозом как при РЯ, так и при тройном-негативном фенотипе РМЖ. Однако достоверных различий по экспрессии данного маркера ангиогенеза в опухолевой ткани, полученной от пациентов с люминальным фенотипом РМЖ.

Полученные данные можно объяснить следующим образом: ТГ посредством негеномного механизма действия активируют через МАПК-сигнальный путь активацию проангиогенных факторов, среди которых основными являются VEGF и FGF [109; 159; 182]. Отсутствие достоверных различий в различающихся по тиреоидному статусу подгруппах люминального РМЖ, по всей видимости объясняются тем, что половые стероидные гормоны являются одними из самых сильных активаторов ангиогенеза и добавление ТГ не приводит к потенцированию (синергизму) проэстрогеновых эффектов в опухолевой ткани РМЖ, опосредованных через экспрессирующиеся в ней ER.

Экспрессия Ki-67 представляет собой дополнительный отрицательно влияющий предиктор выживаемости при некоторых ЗНО, особенно при РМЖ, при этом наиболее сильная корреляционная связь установлена при люминальном фенотипе опухоли [107; 405]. В недавних исследованиях, представляющий онкологический процесс с точки зрения онкоиммунологии, Ki-67 был описан как суррогатный биомаркер активации эффекторных Т-клеток у пациентов с прогрессирующей меланомой и НМРЛ, получавших терапию ингибиторами контрольных точек иммунного ответа. После лечения высокая экспрессия Ki-67 обратно коррелировала с низкой экспрессией Vcl-2, также отмечались корреляционные связи с экспрессией CD38 и HLA-DR, CD27, CD28 и ICOS. Увеличение количества Ki-67 + PD-1 + CD8 + Т-клеток в крови в течение 4 недель после лечения может являться прогностическим фактором ответа на терапию анти-PD-1/PD-L1 [448].

В части нашего исследования, посвященному экспрессии маркера пролиферации ki-67 в опухолевой ткани РЯ, было отмечено достоверное снижение уровня экспрессии данного маркера в группе пациентов с гипотиреозом, в то время как достоверных различий в уровнях экспрессии между нормо- и гипертиреодными группами не установлено. Ki-67, участвующий в процессах клеточного деления, обеспечивает организацию гетерохроматина через комплекс метилирования гистонов, необходимых для поддержания гетерохроматина, подвижность хромосом и их взаимодействие с митотическим веретеном, предотвращая тем самым коллапс хромосомы в массу хроматина после разборки ядерной оболочки [138; 140; 355]. По всей видимости, дефицит ТГ, влияющих на процессы клеточного деления и дифференцировки, приводит к снижению пролиферативного потенциала опухолевых клеток, что сопровождается снижением экспрессии маркера пролиферации ki-67. По современным представлениям, касающимся клеточного деления, уровни Ki-67 повышаются от поздней фазы G1 к фазе S и достигают пика при митозе с последующим резким снижением к концу митоза. Недостаток ТГ снижает количество клеток опухоли, находящихся в интервале между G1-S фазами клеточного цикла [181].

В нашем исследовании не стояла задача оценки выживаемости с уровнем

экспрессии маркеров, так как это выполнено в других работах. Например, в диссертационном исследовании Хохловой С. В. [107] при изучении значения экспрессии множества маркеров при диссеминированном РЯ, пороговый уровень значимости экспрессии, изменяющий выборку на категории с лучшим и худшим прогнозом, рассчитан только для Ki-67 и он составил 19,5% (медиана ВВП при Ki-67 выше 19,5% – 18,0 мес. против – 55,7 мес. при Ki-67 ниже 19,5%, $p = 0,0004$). Однако следует отметить, что уровень экспрессии при ИГХ определении зависит от множества факторов и крайне различается между лабораториями, поэтому сходный анализ уместен к экстраполиванию с учетом выборочных данных локальной лаборатории.

При оценке уровней экспрессии маркера пролиферации ki-67 в опухолевой ткани больных РМЖ получены следующие данные: при люминальном фенотипе опухоли при гипертиреозе экспрессия ki-67 была достоверно выше, чем в эу- и гипотиреоидных группах, а различия в уровнях экспрессии данного маркера в нормо- и гипотиреоидных группах не отличались. При сравнении уровней экспрессии маркера пролиферации ki-67 при тройном-негативном РМЖ достоверные различия отмечались только между гипо- и гипертиреоидными группами. Уровней экспрессии пациентов с гипертиреозом в люминальной и HR(-)/Her2neu(-) группах составили $55,45 \pm 4,41$ и $51,68 \pm 4,45\%$ и не имели достоверных отличий. Получение увеличения экспрессии в ткани РМЖ при гипертиреозе можно объяснить тем, что в отличие от РЯ ТГ активируют другие сигнальные пути при негеномном воздействии и другой профиль экспрессии генов при геномном воздействии, что объясняются различным уровнем экспрессии интегринов, различных изоформ рецепторов йодотиронинов и, возможно, различными формами DIO в опухолевой ткани. Отсутствие снижения экспрессии ki-67 при гипотиреозе, возможно, объясняется вовлечением других внутрисигнальных пролиферативных каскадов. Несмотря на то, что РМЖ и РЯ экспрессируют рецепторы стероидных гормонов относятся к гормонально-зависимым ЗНО имеется различие в ответе на лечение препаратами, влияющими на синтез и действие половых стероидов. Например, РЯ гораздо хуже отвечает на

терапию СМЭР и ИА, что делает возможным их использование только во второй и последующих линиях противоопухолевого лечения и то предпочтение отдается цитостатическим препаратам [63].

В нашем исследовании мы не оценивали корреляцию между экспрессией исследуемых маркеров и показателями выживаемости, однако большинство ИГХ маркеров, включая изученные нами, к настоящему времени признаны малозначимыми или сомнительными прогностическими маркерами. Анализ исследований III фазы SOFT и TEX, где оценивалась комбинация ИА с овариальной супрессией у пациенток HR+/ HER2- РМЖ медианы экспрессии ER, PR и Ki-67 составили 95, 90 и 18%. Более низкая PgR и более высокая экспрессия Ki-67 слабо коррелировали со снижением показателей выживаемости, однако не было получено последовательных доказательств гетерогенности относительных эффектов лечения в соответствии с уровнями экспрессии PR или Ki-67 [418].

Самым интересным, на наш взгляд, являются данные по влиянию тиреоидного статуса на экспрессию рецепторов хемокинов, так как с появлением данных об высокой эффективности ингибиторов контрольных точек иммунного ответа иммунологические проявления взаимоотношения опухоли с макроорганизмом и/или со своим микроокружением в настоящее время находятся на острие научного поиска.

В момент планирования исследования нами были выбраны хемокиновые рецепторы CXCR4 и CCR7, которые были достаточно изучены и данные об их прогностической или преддиктивной информативности были накоплены в научной литературе (см. Таблицу 5.5).

Микроокружение опухоли может оказывать значительное влияние на биологическую агрессивность клеток опухоли и, в конечном итоге, на клиническое течение онкологического заболевания. Хемокины и их рецепторы играют важную роль в определении иммуннофенотипа клеток, составляющих в микроокружение опухоли. Экспериментальные данные демонстрируют, что как нормальные, так и раковые клетки ЗНО различных локализаций экспрессируют специфические хемокиновые рецепторы.

Таблица 5.5 – Роль повышенной экспрессии CXCR4 и CCR7 в опухолевой прогрессии

<i>Тип опухоли</i>	<i>CXCR4</i>	<i>CCR7</i>	<i>Источник</i>	<i>Кол-во образцов (случаев), n</i>	<i>Другие изучаемые в публикации хемокины</i>
Лимфопролиферативные заболевания и гемобластозы					
гистиоцитоз из клеток Лангерганса		+	[218]	24	CCR6
острый лимфобластный лейкоз	+		[521]	100	CXCR3
острая миелобластный лейкоз	+		[461]	90	–
первичная эпидермотропная Т-клеточная лимфома кожи		+	[268]	21	–
хронический лимфоцитарный лейкоз		+	[115]	11	CCL19
ЗНО органов ЖКТ					
КРР	+	+	[243]	99	–
ГЦР	+	+	[436; 437]	39	
рак пищевода	+		[281]	136	–
рак желчного пузыря	+	+	[527]	72	
рак желудка	+	+	[124]	93	
ЗНО органов женской репродуктивной системы					
атипическая протоковая гиперплазия	+		[438]	14	
протоковый рак in situ	+		[438]	14	
рак эндометрия	+		[334]	146	
	+	+	[297]	166	
РМЖ	+	+	[380]	12	CCR8
	+		[413]	315	
РШМ	+	+	[182]	48	VEGF-C, VEGF-D
РЯ		+	[168]	30	
	+		[216]	68	
ЗНО других топических локализаций					
глиобластома	+		[473]	42	
краниофарингиома головного мозга	+		[276]		
Меланома		+	[115]	48	CXCR4
рак предстательной железы	+		[195]	64	
		+	[403]	108	
РЦЖ	+		[240]	30	CCR3, CCR7
тимома	+		[512]	84	

Опухолевый лимфангиогенез также важен для опухолевой прогрессии, как и сосудистый ангиогенез, так как определяет лимфагенное метастазирование. При этом молекулярные механизмы, которые облегчают взаимодействие между опухолевыми клетками и лимфатическими эндотелиальными клетками не до конца изучены, а лимфогенное метастазирование является значимым фактором, определяющим прогноз большинства случаев ЗНО.

Хемокины и некоторые хемокиновые рецепторы (CCL21/CCR7, CCL12/CCR4) способны прямо или косвенно стимулировать опухолевый лимфангиогенез. При этом CCR7-CCL19 / CCL21, CXCL12 / CXCR4 активируют стромальные клетки предшественники фибробластов и фолликулярные дендритные клетки, которые обеспечивают реконструкцию и ремоделирование лимфоузла, что формирует опухолевую пренишу – уникальное микроокружение, способствующее метастазированию новообразований [277; 308].

В нашем исследовании уровни экспрессии CXCR4 в опухолевой ткани больных РЯ и РМЖ с гипертиреозом составили $14,65 \pm 1,45\%$ и $14,34 \pm 1,90\%$ соответственно и были достоверно выше уровней экспрессии в группе гипо- и нормотиреоза как у больных РЯ, так и пациентов со ЗНО молочной железы. Однако при сравнении уровней экспрессии CCR7 различия в результатах были минимальны: у больных РЯ достоверные различия в уровнях экспрессии имели место только между гипо- и гипертиреоидными группами ($7,84 \pm 0,94\%$ vs $13,93 \pm 1,81\%$), у больных РМЖ достоверные различия в уровнях экспрессии отсутствовали.

Взаимодействие стромального клеточного фактора 1 (SDF-1 или CXCL12 по разным номенклатурам) с одним из своих рецепторов CXCR4 активирует следующие сигнальные пути, которые регулируют клеточный хемотаксис, выживание, пролиферацию и миграцию различных злокачественно трансформированных клеток [288]: сигнальные каскады ФИ-3-К и МАПК. С точки зрения активации внутриклеточных, эффекты, инициированные посредством активации CXCR4, в большинстве синергичны и повторяют эффектам, инициированным при активации мембранного рецептора ТГ, что приводит также к активации ФИ-3-К и МАПК, а также

СТК и ряда других эффектов, заключающихся в изменении ионного обмена, степени полимеризации актинового цитоскелета, микротрубочек и т.д. SDF-1, являющийся основным лигандом к CXCR4, посредством взаимодействия с CXCR4 индуцирует экспрессию ММП-9 в клетках через активацию внутриклеточного сигнального каскада ФИ-3-К/Akt и MEK [429], а через активацию ERK1/2 и ФИ-3-К усиливает инвазивный потенциал [322]. В этом аспекте ТГ через интегрин-опосредованные эффекты также активируют аналогичный внутриклеточный каскад, вызывая синергичные эффекты, проявляющиеся в экспрессии данного рецептора. Взаимодействие SDF-1/CXCR4 физиологически обеспечивает активацию ангиогенеза в ответ на гипоксию, однако в опухоли основные эффекты данного взаимодействия сводятся к васкуляризации перитуморального пространства путем стимуляции экспрессии целого ряда ангиогенных факторов [276]. Было продемонстрировано, что проангиогенные факторы, включая VEGF-A, ИЛ-6, ИЛ-8 и тканевый ингибитор металлопротеиназы-2, секретируются в ответ на действие SDF-1, при этом активируется каскад ФИ-3-К / Akt / MAPK [461]. Из эффектов данной оси хемокина и его рецептора, которые отличаются от эффектов йодотиронинов, можно отметить следующие. SDF-1 подавляет гликолитический фермент фосфоглицерат киназу 1, являющейся негативным регулятором экспрессии VEGF и ИЛ-8 [462]. Экспрессия фосфоглицерат киназы 1, при гиперэкспрессии которой происходит снижение использования митохондриального пирувата и подавление продукции активных форм кислорода, увеличивая выработку лактата, является маркером химиорезистентности на терапию препаратами таксанового ряда при РМЖ [519]. SDF-1 стимулирует выработку TNF- α в опухолевых клетках РЯ, который обеспечивает взаимодействие между клетками опухоли и ее микроокружением [440].

В нашем исследовании отмечались сомнительные различия между группами, различающимися по тиреоидному статусу. Это дает основания предположить, что ТГ слабо влияют изменения по оси CCL19,-21/CCR7. Данное обстоятельство может быть объяснено различными эффектами йодотиронинов на соматические клетки и клетки иммунной системы: в первых ТГ вызывают активацию экспрессии тканеспецифичных провоспалительных генов, во вторых – снижают данную экспрессию,

что проявляется снижением хемотаксиса и клеточной цитотоксичности. Также имеется и другое объяснение полученных результатов. Опосредованные через Т-клеточное взаимодействие иммунные реакции являются терапевтической мишенью для ингибиторов контрольных точек иммунного ответа, однако активация через Т-клеточное звено В-клеточный иммунитет через воздействие по оси хемокинового каскада (CCL19, -21)/CCR7 и CXCL13/CXCR5 приводит к определенному антагонизму между Т- и В-клеточным иммунитетом, т. е. увеличение экспрессии одного из данных хемокинов приводит к усилению Т-клеточного иммунитета, ослаблению гуморального и наоборот [482]. Специализированные Т-клетки в герминативном центре лимфоузла индуцируют пролиферацию клона В-клеток только в случае снижения экспрессии CCR7 и высокой экспрессии хемокинового рецептора CXCR5 [495]. Возможно, ТГ в избыточных концентрациях «переключают» иммунитет с Т-клеточного на В-клеточный, что требует другого каскада цитокинов.

Имеющие в научной литературе данные позволяют предположить, что хемокиновый рецептор CCR7 влияет на миграционный потенциал клеток, особенно при прохождении через гистогематические барьеры [417]. Мета-анализ 30 исследований ёмкостью 3413 пациентов продемонстрировал, что высокая экспрессия CCR7 коррелировала с худшими показателями ОБ (ОР = 1,79; 95%-й ДИ 1,49–2,16; $p < 0,001$) и БРВ (ОР = 2,18; 95%-й ДИ = 1,49–3,18; $p < 0,001$), но при этом не влиял на показатели ВБП и риска рецидива заболевания [536].

Ранее в данной главе обсуждено влияние ТГ на нетрансформированную ткань молочной железы и толстой кишки у лабораторных животных с гипо- и гипертиреозом и химически-индуцированным канцерогенезом.

Особенностью морфологического исследования интактных тканей, обследуемых в экспериментальной части нашего исследования являлись следующие особенности:

- атрофия железистого компонента при гипотиреозе;
- выраженный фиброз при гипертиреозе;
- лимфоцитарная инфильтрация при гипертиреозе.

Фиброз и лейкоцитарная инфильтрация при гипертиреозе скорее является следствием системного провоспалительного и/или иммуномодулирующего воздействия йодотиронинов [13; 44; 95]. Следует отметить, что стромальных компонент опухоли имеет решающее значение для инвазии и метастазирования новообразований, при этом ассоциированные с опухолью фибробласты отличаются по профилю экспрессии генов от фибробластов, расположенных в неизмененных тканях [19; 32, 72; 73, 110, 233]. По данным Eckert M. A. с соавт. [210] при протеомном анализе опухоли РЯ в фибробластах отмечались высокие уровни экспрессии никотинамид N-метилтрансферазы и CAF-1 (chromatin assembly factor 1) белков, что приводило к перестройке организации хроматина: снижению уровня метилирования ДНК и ацетилирование гистонов, – что изменяло уровень экспрессии генов в опухолевой строме.

5.3. Обсуждение результатов клинического исследования – анализов выживаемости

По данным клинических исследований отмечаются гендерные особенности течения гипертиреоза и тиреотоксикоза: у мужчин преобладают манифестные формы заболевания, в то время как у женщин отмечается высокий удельный вес стертых и/или латентных форм гипертиреоза [87; 88, 89]. Данное обстоятельство при отсутствии алгоритмов ведения онкологических пациентов с гипертиреозом (как и другими вариантами коморбидности) позволило нам сформировать подгруппы пациентов с субклиническим гипертиреозом.

В нашем исследовании получено достоверное изменения длительности ВБП и показателей ОВ у пациентов с гипо- и гипертиреозом при сравнении групп между собой и отличались от аналогичных показателей от пациентов с эутиреоидным статусом, при этом отмечен повышенный риск тромбоэмболического события у пациентов с гипертиреозом, что стало интересным клиническим наблюдением, которое определяет профилактику данного осложнения у пациентов с гормонально-зависимыми опухолями [20; 85; 190; 264]. Наличие ЗНО является фактором, повышающим риск тромбоэмболического события, при этом тромбоэмболия является

второй причиной смерти онкологических больных [29; 84; 86]. По данным литературы повышение уровня гормонов ЩЖ сдвигает гемостатический баланс в сторону гиперкоагуляции, гипофибринолитического состояния [21; 60; 61; 103]. Это может способствовать увеличению сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, наблюдаемым даже при легком тиреотоксикозе [30; 103; 106; 264]. Повышенный риск цереброваскулярных событий отмечался у пациентов с гипертиреозом и у пациентов с эутиреозом, получавших радиоактивный йод для лечения доброкачественных заболеваний щитовидной железы [306].

ЛЭК с учетом отсутствия зарегистрированных показаний у тиреостатиков не одобрил проведение исследования по влиянию индукции гипотиреоидного состояния в качестве паллиативной терапии у больных с диссеминированным ЗНО яичника и/или молочной железы. Однако данные по индукции гипотиреоза накоплены на небольших выборках паллиативных онкологических больных.

В Таблице 5.6. представлены данные по влиянию индуцированного гипотиреоза ЗГТ различными йодотиронинами на течение ЗНО различных локализаций.

Таблица 5.6 – Влияние изменённого тиреоидного статуса на течение ЗНО различных локализаций

Вид тиреоидного статуса		РМЖ	НМРЛ	Опухоли ЦНС	РПЖ	КРР
ЗГТ	Т3			↑ выживаемости у больных с ЗНО ЦНС [532]		
	Т4	↑ риска возникновения [303; 284]	↑ риска возникновения НМРЛ [179]		↑ уровень периневральной инвазии [435]	↓ риск возникновения КРР [147; 226; 420]
		↓ общей смертности [431]		↑ Т-стадию опухоли РПЖ [435]		
		не влияет на риск развития РМЖ [261]		↑ лимфогенного метастазирования [435]		
	↑ выживаемости [435]					
Индуцированный гипотиреоз				↑ выживаемости больных ЗНО ЦНС [128; 258]		
Индуцированный гипертиреоз					регрессия опухоли [423]	

Примечание: КРР – колоректальный рак, НМРЛ – немелкоклеточный рак легкого, РМЖ – рак молочной железы, РПЖ – рак поджелудочной железы

В 1990 при назначении ИЛ-2 и интерферона-2 α у пациентов почечноклеточным раком и меланомой ($n = 13$) было установлено, что у 6 пациентов с индуцированным гипотиреозом зафиксирован частичный ответ или стабилизация заболевания с последующими более высокими показателями БРП и ОВ [419]. Сходные эффекты были отмечены при проведении иммунотерапии ИЛ-2 и ЛАК: в случае развития гипотиреоза у 5 отмечалась полная ($n = 1$) или частичная ($n = 4$) ремиссия [514].

По данным Nelson et al. индуцированный после ЛТ или комбинированного лечения (ЛТ + ПХТ: цисплатин + фторурацил) или имеющийся до лечения гипотиреоз у пациентов с плоскоклеточным раком области головы и шеи ($n = 155$) коррелировал с большей продолжительностью БРП и ОВ и более низким риск развития рецидива заболевания (ОР = 0,49; 95%-й ДИ 0,28–0,88, $p = 0,02$) и смерти от ЗНО (ОР = 0,30; 95%-й ДИ 0,17–0,52, $p < 0,001$) [383]. В лонгитудинальном популяционном исследовании Smith G. L. с соавт. с включением пациентов старше 65 лет ($n = 5916$) с ЗНО головы и шеи, получавших лучевую терапию ($n = 1796$) или только хирургическое лечение ($n = 4120$) [456], было установлено, что 5-летняя частота развития гипотиреоза после лучевой терапии составила 20%, 10-летняя частота развития гипотиреоза – 59%, для сравнения при только хирургическом лечении данный показатель составил 7 и 39% соответственно. Пациенты с индуцированным гипотиреозом демонстрировали более высокие показатели ОВ (ОР = 0,42; 95%-й ДИ 0,37–0,48 $p < 0,001$), а также более высокие показатели опухоль-специфической выживаемости (ОР = 0,36; 95%-й ДИ 0,29–0,45; $p < 0,001$). По результатам III фазы клинического исследования, в котором сравнивали два протокола химиолучевой терапии цисплатином (30 мг/м² 1 раз в неделю vs 100 мг/м² 1 раз в 3 недели) у 300 пациентов с местно-распространенным плоскоклеточным раком головы и шеи [389], у 38,73% (95%-й ДИ 33,11–44,35%) пациентов развился гипотиреоз в течение двух лет наблюдения [401]. Эти пациенты имели более низкую частоту развития местного рецидива (ОР = 0,342, 95%-й ДИ 0,121–0,968; $p = 0,043$) и более высокие показатели ВБП (ОР = 0,579, 95%-й ДИ 1,022; $p = 0,059$) и ОВ (ОР = 0,336, 95%-й ДИ 0,175–0,643; $p = 0,001$).

На небольшой выборке пациентов с метастатическим почечноклеточным раком ($n = 22$) Baldazzi V. с соавт. было установлено, что у 13 (59,1%) пациентов с ПКР, получавшим сунитиниб (медиана длительности приема 39,5 мес.), развился гипотиреоз, при этом у данной группы пациентов медиана ВБП составила 8,55 мес и была достоверно выше данного показателя в эутиреоидной группе (7,03 мес.) [134]. В исследовании Wolter P. с соавт., оценивающих результаты лечения больных с метастатическим раком почки ингибитором тирозин-киназы (сунитиниба), была продемонстрирована взаимосвязь между гипотиреозом, развившимся на фоне применения данного противоопухолевого агента, показателями выживаемости. В группе больных с индуцированным гипотиреозом в сравнении с группой больных с неизменным тиреоидным статусом отмечалось увеличение медианы ВБП (10,3 и 3,6 месяцев соответственно) и ОВ (18,2 и 6,6 месяцев соответственно) [520]. В сходном по дизайну исследовании Schmidinger M. с соавт., где применялись различные ингибиторы тирозин-киназы (сунитиниб и сорафениб) пациентов с метастатическим раком почки ($n = 87$), через 2 месяца гипотиреоз зарегистрирован 34,5%, через полгода – у 60,9% пациентов, включая 6,1%) пациентов с диагностированным гипотиреозом до начала противоопухолевого лечения. В случае наличия гипотиреоза отмечался более высокий уровень объективных ответов (28,3% vs 3,3%), более высокие показатели медианы ВБП (17,0 и 10,4 мес., $p < 0,29$) и медиан ОВ (не достигнута за 20 мес. vs 13,9 месяцев [439]). В исследовании Riesenbeck L. M. с соавт. при назначении ингибиторов тирозин-киназы (сунитиниб и сорафениб) у больных метастатическим раком почки в случае гипотиреоза ($n = 66$) отмечался больший объективный ответ на лечение (49,2%) и более высокие значения медианы ВБП (16 vs 6 мес., $p = 0,032$) [421]. В проспективном наблюдении, выполненном Sabatier с соавт. ($n = 102$), после шестимесячного курса ингибитора тирозин-киназы (сунитиниба) у 53% диагностирован гипотиреоз, при этом у получающих ЗГТ L-тироксинном пациентов медиана ВБП не отличалась (18,9 vs 15,9 мес., $p = 0,94$), т.е. данное проспективное исследование не установило корреляции между индуцированным гипотиреозом, компенсированным приемом ЗГТ, и увеличением ОВ [428].

В 2015 г. Nearchou A. с соавт. опубликовали мета-анализ, оценивающий индуцированный гипотиреоз в качестве прогностического маркера выживаемости у пациентов с метастатическим ЗНО, получавших ингибиторы тирозин-киназы (ТКИ) [382].

Основываясь на шести исследованиях, ВБП у пациентов с индуцированным сунитинибом гипотиреозом существенно не отличалось по сравнению с пациентами без гипотиреоза, однако в трех исследованиях, в которые были включены пациенты, получавшие сунитиниб или сорафениб, разница в ВБП была статистически значимой в пользу пациентов с индуцированным гипотиреозом (OR = 0,59; p = 0,003). Кроме этого анализ четырех исследований установил статистически значимое улучшение ОВ у пациентов с индуцированным гипотиреозом, индуцированный сунитинибом (OR = 0,52; p = 0,01).

Таблица 5.7 – Влияние индуцированного противоопухолевыми агентами или тиреостатиками гипотиреоза на течение ЗНО

Нозологическая форма	Лекарственные средства	Кол-во больных	Гипотиреоз	Эутиреоз	Удельный вес индуцированного гипотиреоза, %	Эффект индуцированного гипотиреоза	Источник
Рак почки, меланома	ИЛ-2; интерферон 2 α	13	6	7	46,2	↑ БРП и ОВ	Reid I. et al. [419]
Рак почки, меланома	ИЛ-2 LAK	15	5	10	33,3	↑ уровня ОО	Weijl N. I. et al. [514]
Рак почки	сунитиниб	40	28	12	70	↑ ВБП и ОВ	Wolter P. et al. [520]
Рак почки	сунитиниб сорафениб	87	35	52	34,5 ¹ , 60,9 ²	↑ ОО, ВБП и ОВ	Schmidinger M. et al. [439]
Рак почки	сунитиниб сорафениб	66	21	45	31,8	↑ ВБП	Riesenbeck L. M. et al. [421]
Рак почки	сунитиниб	102	54, из них 49 получали ЗГТ	48	53	–	Sabatier R. et al. [428]
Рак почки	сунитиниб	22	13	9	59,1	↑ ВБП	Baldazzi V. et al. [134]
Глиобластома	ПТУ	22	22	–	–	трехкратное ВБП и ОВ	↑ Hercborgs A. A. et al. [258]
Глиобластома	ПТУ	36	36	–	–	трехкратное ВБП и ОВ	↑ Linetsky E. et al. [331]
НМРЛ	пембролизумаб	51	13	38	21,0	↑ ВБП	Osorio J. C. et al. [393]
плоскоклеточный рак головы и шеи	ЛТ + цисплатин + 5-ФУ	155	59	96	38,1	↑ БРП и ОВ, ↓ риска рецидива	Nelson et al. [383]
плоскоклеточный рак головы и шеи	ЛТ+цисплатин	300	116	184	38,7	↑ БРП и ОВ	Patil V. M. et al. [401]
плоскоклеточный рак головы и шеи	ЛТ	5916	–	–	20 (7) ³ 59 (39) ⁴	–	Smith G. L. et al. [456]
ЗНО различных локализаций терминальных стадий	метимазол + ТЗ	23	одногодичная выживаемость 83%	–	–	ОВ на 20% превышает показатели баз данных	Hercborgs A. et al. [253]

Примечание: 1 – через 2 месяца после начала лечения; 2 – через полгода после начала терапии; 3 – через 5 лет после лучевой терапия (ЛТ) (хирургического лечения), 4 – через 10 лет после ЛТ (хирургического лечения)

В целом, по данным имеющихся научных наблюдений в случае развития аутоиммунного воспаления ЩЖ – АИТ (по типу амиодаронового), приводящего к деструкции функциональных элементов и развитию гипотиреоза в течение первых нескольких месяцев приема противоопухолевых препаратов или проведения ЛТ, отмечался большой уровень объективных ответов и/или более высокие показатели общей выживаемости. Особенностью данного эффекта является отсутствие без предшествующей гипотиреозу фазы хаситоксикоза. Однако большинство данных относятся к приему ингибиторов тирозин киназы, интерлейкинов, а также относительно недавно добавились данные об эффектах «ингибиторов контрольных точек иммунного ответа». Развитие гипотиреоза при назначении противоопухолевой терапии ингибиторами тирозин-киназы имеет крайне широкий размах: от 14 до 85% [154; 204; 312], данные по ЛС, влияющим на систему PD/PD-L, составляет от 18 до 55% [27; 54; 278].

С учетом различий в проканцерогенных эффектах Т3 и Т4 крайне интересным представляются данные о недавно описанном синдроме нетиреоидной болезни, что отражает многоэтапность регуляции синтеза и метаболизма йодотиронинов.

NTIS (синдром нетиреоидной болезни) характеризуется изменениями уровней гормонов ЩЖ у пациентов с эутиреоидной болезнью с острыми или хроническими системными заболеваниями. Изменения включают снижение уровней Т3, увеличение уровней rТ3 и/или Т4 [256]. Связь NTIS с риском развития ЗНО была установлена при различных типах ЗНО, включая РМЖ [202], КРП [202], рак легкого [415; 162; 528], опухоли ЦНС [156], множественную миелому [266], хронический лимфолейкоз [227] и диффузную крупноклеточную лимфому [228].

NTIS также может быть связан с неблагоприятными исходами заболевания. В 1978 году Ratcliff J. G. с соавт. [415] установили, что смертность в течение 6 месяцев была выше среди пациентов с МРЛ с низким Т3 в сравнении с пациентами такими же пациентами с нормальным Т3 (49 vs 27%). В исследовании 80 пациентов с недавно диагностированным НМРЛ [415] NTIS чаще встречался среди пациентов с III (26%) и IV (62%) стадией заболевания, а выживаемость была ниже у пациентов с NTIS в сравнении с пациентами без NTIS (ОВ 9,2 vs 15,2 мес., $p = 0,00002$). В

когорте пациентов с МРЛ и НМРЛ NTIS ассоциировался с большей стадией заболевания и являлся неблагоприятным прогностическим фактором [528]. В исследовании [156] среди пациентов с первичными опухолями головного мозга ($n = 230$), 27% имели синдром NTIS. У пациентов с глиомой и NTIS была отмечена увеличение смертности в течение 5 лет ($OR = 2,197$, $p = 0,016$) и более низкие показатели ОВ (249 vs 352 дней; $p = 0,029$). В данном исследовании NTIS был также предиктором осложненного течения послеоперационного периода [155]. В исследовании пациентов с хроническим лимфоцитарным лейкозом [227] NTIS был связан со значительно более коротким периодом до первого лечения (2 vs 11 месяцев, $p < 0,001$) и опухоль-специфической выживаемостью (51 месяц vs с недостигнутая) по сравнению пациентам с нормальным Т3. При другом анализе той же группы ($n = 188$) с диффузной крупноклеточной В-лимфомой, низкий Т3 был ассоциирован со снижением ВВП (17 vs 22 месяцев) и ОВ (медиана выживаемости 17 против 23 месяцев) в эпоху ритуксимаба [228]. Однако в совокупности эти результаты могут быть отражением NTIS как маркера агрессивного заболевания, а не прямым воздействием этого синдрома на исходы рака.

5.4. Обсуждение результатов эпидемиологического исследования

Эпидисследование по типу «случай-контроль» является методологическим наиболее оптимальным следующих случаях:

- при изучении заболеваний с длительным латентным периодом, так как в обратном случае длительность наблюдения может превысить 10–15 лет;
- при полиэтиологичных заболеваниях, так как в других случаях крайне сложно определить причинно-следственную связь;
- при редких заболеваниях, так как в данных условиях выборка популяционного исследования может превышать несколько десятков тысяч респондентов [92].

ЗНО не являются редкими, так как в связи с тотальным старением населения они занимают второе место после ССЗ по распространенности и причинам смерти, при этом они в полной мере соответствуют первым как по полиэтиологичности, так и по длительности латентного периода (считается, что доклинический этап

составляет 60–70% от «естественной истории развития опухоли»), то данный дизайн эпидемиологического сравнения являлся предпочтительным для женщин с тиреотоксикозом в анамнезе.

Таблица 5.8 – Относительные риски возникновения ЗНО у больных с гипер- и гипотиреозом в анамнезе по результатам наиболее значимых эпидемиологических исследований

Год публикации	Авторы	Дизайн исследования	Топическая локализация	Относительный риск возникновения ЗНО при		95%-й ДИ
				гипертиреозе в анамнезе	гипотиреозе в анамнезе	
2000	Ness R. B. et al. [386]	ретроспективное сравнительное по типу «случай-контроль»	Рак яичника	1,8		нет данных
2007	Ko A. H. et al. [295]	ретроспективное сравнительное по типу «случай-контроль»	Рак ЩЖ	2,1	–	1,0–4,2
2009	Hellevik A. I. et al. [251]	проспективное наблюдательное*	ЗНО всего: рак легкого РПЖ	1,34 2,34 1,97		1,06–1,69 1,24–4,4 1,04–3,76
2010	Shu X. et al. [452]	лонгитудинальное когортное	ЗНО всего: ЗНО головы и шеи	1,13 (1,66) ¹ 1,56		1,07–1,19 (1,14–2,35) ¹ 1,08–2,2
2012	Mondul A. M. et al. [366]	проспективное рандомизированное перекрестное	РПЖ ²	–	0,48	0,28–0,81
2013	Tosovic A. et al. [487]	проспективное наблюдательное исследование	РМЖ ³	2,80		1,26–6,25
2015	Ryödi E. et al. [458]	ретроспективное когортное	рак легкого рак желудка	1,46 1,64		1,05–2,02 1,01–2,68
2016	Søgaard M. et al. [427]	проспективное когортное	РМЖ ⁵	1,13	0,94	1,08–1,19 0,88–1,00
2018	Ortega-Olvera C. [391]	проспективное когортное*	РМЖ ³	5,98 ⁶ 2,81 ⁷		3,01–11,90 2,17–3,65

Примечание: * – заслепленные исследования; 1 – при отягощенной онкологической наследственностью; 2 – РПЖ – рак предстательной железы; 3 – ОР при «нормальноповышенном» Т3 или Т4: уровень в пределах «верхней» квартили референсных значений 4 – КРР – колоректальный рак 5 – РМЖ – рак молочной железы, 6 – в пременопаузе, 7 – в постменопаузе

Если факты повышения риска возникновения РЯ и РМЖ встречаются в ранее выполненных эпидемиологических исследованиях, то повышенный риск возникновения рака толстой кишки описан только в одном исследовании [147] и два эпидемиологических наблюдения описывают риск возникновения КРР при

нелеченном гипотиреозе или при высоких уровнях ТТГ (Таблица 5.8). Однако данные работы оценивали уровни ТТГ не ранее, чем за год до диагностики КРР, из чего следует, что гипотиреоз может быть конечной точкой другого функционального состояния ЩЖ.

Также следует отметить, что при оценке относительного риска возникновения ЗНО решающими факторами являются следующие:

- этнический состав выборки, так как заболеваемость КРР сильно варьирует;
- длительность наблюдения за пациентами, так как погодичная заболеваемость при различном тиреоидном статусе может различаться, вследствие чего относительные риски возникновения ЗНО могут сравниваться или, наоборот, иметь крайние различия в зависимости от хронологического этапа сравнения;

- системой скрининга и/или раннего выявления ЗНО, так как при активном выявлении заболеваний возможно ранняя диагностика индолентных вариантов течения.

В Таблице 5.9 представлены обобщенные данные по влиянию измененного тиреоидного статуса на относительный риск возникновения ЗНО различных топических локализаций.

Основные хронические заболевания человека выявляются во второй половине жизни, однако формирование их гормонально-метаболической базы растянуто во времени, и, как правило, начинается за одно-два десятилетия до появления признаков подобных патологических процессов и при этом демонстрирует не всегда однозначный характер ассоциаций с отдельными составляющими данной группы заболеваний [8].

Полученные в нашем исследовании результаты возможно объяснить либо особенностями исследованной популяции (критерии включения пациенток с длительно протекающим манифестным заболеванием, этническим и гендерным составом), либо отсутствием скрининговых программ по раннему выявлению КРР во многих странах.

Таблица 5.9 – Влияние тиреодного статуса на течение злокачественных новообразований (обзор эпидемиологических исследований)

Модели	Гипотиреоз и/или пониженные уровни йодотиронинов, повышенный уровень ТТГ	Источник	Гипертиреоз и/или повышенные уровни йодотиронинов, сниженный уровень ТТГ	Источник
РМЖ	↓ риска возникновения РМЖ	[152; 180; 457]	↑ риска возникновения РМЖ	[151; 290; 457; 484]
	↓ риск смерти от РМЖ	[237]	↑ риска смерти от РМЖ	[279; 370; 487; 490]
	↓ риск регионарного метастазирования	[180]	Нормально повышенный уровень Т3 ↑ риск возникновения РМЖ	[485; 486]
	↑ шансы возникновения более локализованной формы РМЖ	[180]	Повышенный уровень Т3 ↑ риск лимфогенного метастазирования	[486]
	↑ продолжительность ВВП	[159]	Повышенный уровень Т3 ↑ размер опухоли	[486]
	Высокий уровень ТТГ ассоциирован с ↓ риском возникновения трижды негативного фенотипа РМЖ		Более высокие уровни Т3 у больных РМЖ	[203; 434]
	↑ риска возникновения РМЖ	[303]	Более высокие уровни Т4 у больных РМЖ	[269; 203; 434; 391]
	Не влияют на риски развития РМЖ	[118; 213; 220; 247; 454]	Не влияют на риски развития РМЖ	[247; 213; 454]
РПредЖ	↓ риска возникновения РПЖ	[165; 367]	↑ риска возникновения РПЖ	[252; 165]
			Повышенный уровень Т3 ↑ риск возникновения рецидива	[317]
			Более высокие уровни Т3 у больных РПЖ	[318]
НМРЛ	↑ выживаемость больных НМРЛ	[255; 393]	↑ риска возникновения НМРЛ	[290; 252]
			Более высокие уровни Т4 и более низкие ТТГ у больных НМРЛ	[350]
ЭРЯ			↑ риска возникновения ЭРЯ	[386]
			↑ риска смерти от ЭРЯ	[279; 360]
			Более высокие уровни Т4 у больных ЭРЯ	[414]
РТМ	↑ риска смерти от РТМ	[238]		
	Повышенный уровень ТТГ ↓ выживаемость больных НМРЛ	[441]		
Опухоли ЦНС			↑ риска возникновения опухолей ЦНС	[353]
Рак почки	↑ выживаемость больных раком почки	[132; 134; 305; 382; 421; 439; 442; 449]		
	↑ продолжительности ВВП и длительности ремиссии	[439]		
	↑ регрессии первичной опухоли	[129]		
	↑ шансов ответа на лечение	[514]		
	↑ риска возникновения рака почки	[353]		
Рак пищевода			↑ риска возникновения рака пищевода	[493]
РПодЖ			↑ риска возникновения РПодЖ	[296]
			↑ риска смерти от РПодЖ	[238]
КРР	↑ риска возникновения КРР при нелеченном гипотиреозе	[147]	↑ риска возникновения КРР	[147]
	↑ распространенность субклинического гипотиреоза у больных КРР	[379]		
	↑ риска возникновения КРР при высоких уровнях ТТГ	[164]		

Продолжение таблицы 5.9

<i>Модели</i>	<i>Гипотиреоз и/или пониженные уровни йодотиронинов, повышенный уровень ТТГ</i>	<i>Источ-ник</i>	<i>Гипертиреоз и/или повышенные уровни йодотиронинов, сниженный уровень ТТГ</i>	<i>Источ-ник</i>
ГЦР	↑ риска возникновения ГЦР	[248]	↓ уровень ТТГ ассоциирован с более ↓ размерами опухоли	[408]
	↑ риска возникновения ГЦР неизвестной этиологии	[416]	↑ уровни Т3 и Т4 обратно пропорциональны риску смерти от ГЦР	[535]
	↑ уровень ТТГ ассоциирован с более ↑ размерами опухоли	[408]	↓ выживаемости при высоком уровне Т4	[408]
РЩЖ			↑ риска возникновения РЩЖ	[353; 529]
Опухоли головы и шей	↑ выживаемости	[383; 401; 456] []		
Меланома	↑ выживаемости удельного веса объективных ответов	[419; 514]		
	не влияет на выживаемость	[211]		
ММ			↑ уровни Т3 и ↓ уровни ТТГ у больных ММ	[183]
Лейкоз	улучшенные результаты лечения у больных с АИТ	[374]	улучшенные результаты лечения у больных с ДТЗ	[374]
			↑ уровни Т3 и Т4, ↓ уровни ТТГ у больных лейкозом	[231]
МС			↑ уровни Т3 и Т4, ↓ уровни ТТГ у больных МС	[184]
Все ЗНО	↓ риск смертности от ЗНО	[237; 357]	↑ риска возникновения ЗНО	[252; 290; 529]
	↑ выживаемость больных с ЗНО	[310]	↑ риска смерти от ЗНО	[238]
	↑ ответ на лучевую терапию	[257]	УТЗ ↑ риск смерти от ЗНО	[149]
	↑ риска возникновения ЗНО	[353]	↑ уровни Т3 обратно пропорционально связаны с риском смерти от ЗНО	[535]
	↑ риска смерти от ЗНО	[490]	не влияет на риск смерти от ЗНО	[273; 496]

Примечание: ГЦР – гепатоцеллюлярный рак, КРР – колоректальный рак, ММ – множественная миелома, МС – миелодиспластический синдром, НМРЛ – немелкоклеточный рак легкого, ПКР – почечноклеточный рак, РЖ – рак желудка, РМЖ – рак молочной железы, РПредЖ – рак предстательной железы, РПодЖ – рак предстательной железы, РТМ – рак тела матки, РШМ – рак шейки матки, РЩЖ – рак щитовидной железы, ЭРЯ – эпителиальный рак яичника

В нашем исследовании пациентки были проинформированы (как минимум, в телефонной беседе) о дизайне исследования, возможных рисках возникновения ЗНО при длительно протекающем гипертиреозе в анамнезе, к тому же часть пациентов проходило стандартное углубленное медицинское обследование в сочетании с лабораторными тестами и инструментальными исследованиями, направленными на активное выявление ЗНО, соответствующих или частично соответствующих требованиям популяционного скрининга [1].

На примере исследований в скандинавских странах (Швеция, Malmö Diet and Cancer Study [325; 326] vs Дания, исследование Лейденского университета [457]) ОР заболеваемости РМЖ у пациентов с гипертиреозом в анамнезе варьировал от более чем трехкратного в Швеции до незначительного в Дании. Данные

обстоятельства могут быть связано этиологией гипертиреоза: в Швеции высока заболеваемость ДТЗ, в Дании в историческом регионе Ютландия, отличающегося дефицитом йода, высока заболеваемость УТЗ у пациентов старше 50 лет. При узловом зобе может развиваться функциональная автономия ЩЖ, приводящая к развитию тиреотоксикоза, распространенность которого в этой связи может значительно возрасти в начале осуществления программ массовой йодной профилактики, особенно среди лиц старше 40 лет. Кроме того, на этом фоне может возрасти распространенность аутоиммунного тиреоидита (АИТ) и, как исхода данного заболевания, гипотиреоза.

Существующие данные дают основания предполагать, что в регионах с нормальным потреблением йода большинство заболеваний ЩЖ являются аутоиммунными, включающими первичный атрофический гипотиреоз, тиреоидит Хашимото (АИТ) и болезнь Грейвса (БГ), при этом женщины страдают данными патологиями в 5–10 раз чаще мужчин, как и другими аутоиммунными заболеваниями, что является следствием гендерных особенностей иммунитета. Напротив, при узловом зобе может развиваться функциональная автономия ЩЖ, приводящая к развитию тиреотоксикоза, распространенность которого в этой связи может значительно возрасти в начале осуществления программ массовой йодной профилактики, особенно среди лиц старше 40 лет [517]. В данной когорте (УТЗ) удельный вес женщин только в 2-3 раза выше мужского населения. Поэтому отдельным вопросом в профилактике нарушений ЩЖ и, следовательно, снижения онкологических рисков в популяции, является йодопрофилактика в регионах йодного дефицита [262]. Однако обратной стороной ликвидации йодного дефицита является кратко- и среднесрочное повышение заболеваемости патологией ЩЖ, что связано с «переводом» субклинических заболеваний, прежде всего ДТЗ, в клинические формы и последующей регистрацией заболевания [135, 197]. По данным Иранского исследования на фоне начала мероприятий и повышения потребления йода может транзиторно возрасти распространенность нарушений функции ЩЖ у лиц с многоузловым зобом и функциональной автономией ЩЖ, развивающейся вследствие хронического йодного дефицита. Йод-индуцированный тиреотоксикоз развивается наиболее часто в

регионах тяжёлого йодного дефицита, особенно, в случаях эпизодического повышения потребления йода [500]. Понимая важность ликвидации йододефицитных заболеваний, ассамблея ВОЗ в 1991 году постановила, что йодный дефицит, как глобальная проблема, должен быть ликвидирован во всем мире к 2000 году, однако в силу экономических факторов этого не произошло [135].

Небезосновательным является тезис, что треть населения мира проживает в регионах йодного дефицита [517]. При потреблении йода меньше 50 мкг в сутки, зоб, как правило, имеет эндемическое распространение, а если оно оказывается меньше 25 мкг – могут встречаться случаи йододефицитного гипотиреоза. Распространенность зоба в регионах тяжелого йодного дефицита может превышать 80% населения. Программы йодной профилактики доказали свою эффективность в плане уменьшения распространенности и профилактики зоба, а также предотвращения развития кретинизма у детей. По данным Иранского исследования на фоне начала мероприятий и повышения потребления йода может транзиторно возрасти распространенность нарушений функции ЩЖ у лиц с многоузловым зобом и функциональной автономией ЩЖ, развивающейся вследствие хронического йодного дефицита. Йод-индуцированный тиреотоксикоз развивается наиболее часто в регионах тяжёлого йодного дефицита особенно, если происходит быстрое и избыточное повышение потребления йода [221; 395]. Данный рост заболеваемости связан, видимо, с «переводом» субклинических форм нарушений тиреоидного статуса в клинические и последующей регистрацией заболевания [135; 265; 489]. Понимая важность ликвидации йододефицитных заболеваний, ассамблея ВОЗ в 1991 году постановила, что йодный дефицит, как глобальная проблема, должен быть ликвидирован во всем мире к 2000 году, однако в силу совокупности многих причин это не произошло до настоящего времени [309; 384; 395; 517].

Несмотря на точное топографическое определение йод-дефицитных регионов, данных, посвященных изучению распространенности аутоиммунных заболеваний ЩЖ и динамики заболеваемости в этой местности достаточно мало [309, 407]. Сравнительное изучение распространенности функциональной автономии ЩЖ (на примере Сицилии) продемонстрировало двухкратное увеличение данной

патологии среди всего населения в сравнении с благополучными по содержанию йода провинциями Италии: 4,4 vs 2,7% [135, 221]. В выполненном Delitala A.P. с соавт. в Сардинии (регион легкого и среднего йододефицита) исследовании ($n = 6252$) распространенность зоба составила 22,1%, манифестного гипер- и гипотиреоза 0,4% и 0,7% соответственно, субклинического гипо- и гипертиреоза 4,7 и 2,4% соответственно [221, 517].

5.5. Стратегии профилактики злокачественных новообразований у женщин репродуктивного возраста

Современные стратегии по первичной профилактике ЗНО должны отличаться прежде всего доступностью, простотой применения и мотивацией определенных групп населения. Далее приведены данные по влиянию потребления фолатов и/или фолиевой кислоты и приема КОК на онкозаболеваемость и смертность от ЗНО.

Только фолаты и адеметионин являются донорами метильной группы, прием которых приводит к увеличению уровня метилирования ДНК и её стабилизации, включая промотерные и регуляторные области отличных от «генов домашнего хозяйства» аллелей и кодирующих микроРНК участков ДНК [131; 510]. Фолатная супплементация обеспечивает наличие достаточного количества метильных групп, которые в некоторых случаях способны устранить дизрегуляцию ДНК-метилирования.

Анализ данных Preston-Martin S. с соавт. по отдаленным эффектам фолатной фортификации установил следующие тенденции: дополнительный прием фолатов беременными приводил к снижению ОР возникновения опухолей головного мозга у новорожденных, особенно в возрасте до 5 лет ($ОР = 0,5$; 95%-й ДИ = 0,3–0,8). [411]. Многоцентровое (Австралия, $n = 10$) эпидемиологическое исследование по типу «случай-контроль» ($n_0/n_k = 223/523$) среди детей со ЗНО головного мозга при проведении ретроспективного анализа продемонстрировало, что повышенное потребление фолатов в период беременности коррелирует со снижением ОР развития опухолей головного мозга ($ОР = 0,63$; 95%-й ДИ 0,41–0,97), среди которых

максимальное снижение ОР отмечалось в отношении глиом низкой степени злокачественности (ОР = 0,52; 95%-й ДИ 0,29–0,92) [242]. Одновременно проводимое перекрестное генетическое исследование в полученных образцах крови выявило, что уровень фолатов в период гестации обратно пропорционален уровню повреждения ДНК [359]. Сравнительно исследование по типу «случай-контроль» на основании базы данных «Childhood Leukemia International Consortium» [133] продемонстрировало, что употребление фолиевой кислоты в прекоцепции и/или во время беременности снижало риск развития у детей острого лимфолейкоза (ОР = 0,80; 95%-й ДИ 0,71–0,89) и острого миелолейкоза на 32% (ОР = 0,68; 95%-й ДИ 0,48–0,96) [356].

Многоцентровое исследование (США, n = 28845), изучающее влияние косвенного потребления фолатов на смертность от ЗНО, выявило следующую закономерность: уменьшение потребления фолатов коррелирует с увеличением смертности от ЗНО (ОР = 1,47; 95%-й ДИ 1,16–1,87), при этом максимальный риск зарегистрирован в подгруппе пациентов моложе 60 лет, что, по мнению авторов, может быть связано с возрастной рестрикцией генов метаболизма фолатов [404]. Tavaní A. с соавт. представили обобщенный анализ сравнения заболевших ЗНО с данными группы пациентов без ЗНО ($n_0/n_k = 12523/22828$), в котором продемонстрировано, что потребление не менее 100 мкг в сутки пищевых фолатов значительно снижает ОР ЗНО большинства топических локализаций: РМЖ, РЭ, РЯ, КРР, а также желудка, поджелудочной железы, пищевода, гортани, трахеи, почек и простаты [474].

По данным эпидемиологического исследования по типу «случай-контроль» ($n_0/n_k = 12523/22827$) Tavaní A. с соавт., фолатная фортификация снижает риск развития ЗНО практически всех локализаций: орофарингеального рака (ОР = 0,65; 95%-й ДИ 0,56–0,75), гортани (ОР = 0,67; 95%-й ДИ 0,56–0,81), колоректального рака (ОР = 0,83; 95%-й ДИ 0,76–0,91), рака поджелудочной железы (ОР = 0,72; 95%-й ДИ 0,55–0,94), РМЖ (ОР = 0,87; 95%-й ДИ 0,79–0,95) [475]. Результаты выполненного Sanjoaquin M. A. et al. систематического обзора, включающего 7 проспективных исследований и 9 исследований по типу «случай-контроль», продемонстрировало, что дополнительное потребление фолиевой кислоты снижает риск

возникновения КРР (ОР = 0,75; 95%-й ДИ 0,64–0,89) [432]. При повторном анализе базы данных многолетних национальных (США) проспективных исследований (NHS, Health Professionals Follow-Up Study), в которых в общей сложности с 1980 по 2004 гг. накоплены 2299 случаев КРР и 5655 аденом толстой кишки среди медицинских работников, была установлена положительная корреляционная связь между высоким уровнем потребления фолатов снижением ОР возникновения как доброкачественных аденом (ОР = 0,68; 95%-й ДИ 0,60–0,78) толстой кишки, так и ОР развития КРР (ОР = 0,69; 95%-й ДИ 0,51–0,94) [313]. Мета-анализ 16 проспективных исследований демонстрируют, что дополнительное потребление фолатов или ежедневный прием пищи, содержащей высокие уровни фолиевой кислоты, приводит к снижению ОР следующих ЗНО: рака пищевода (ОР = 0,59; 95%-й ДИ 0,51–0,69) и рака поджелудочной железы (ОР = 0,66; 95%-й ДИ 0,49–0,89) [479]. Обзор 117 мета-анализов по факторам риска развития рака поджелудочной железы установил снижение ОР развития ЗНО данной локализации только в двух случаях: при наличии аллергии в анамнезе на 3–7% и при увеличении потребления растительной пищи и/или фолатов на 12% [344].

По данным мета-анализа ($n_0/n_k = 34602/573663$), обобщающем данные 14 проспективных и 22 ретроспективных исследований, было установлено, что высокое потребление фолатов ассоциировано со статистически значимым снижением ОР возникновения РМЖ (ОР = 0,84; 95%-й ДИ 0,77–0,91) [480]. Мета-анализ проспективных ($n = 16$) и исследований по типу «случай-контроль» ($n = 26$), оценивающий уровень потребления фолиевой кислоты с риском возникновения РМЖ ($n_0/n_k = 43031/739683$) продемонстрировал, что ежедневное потребление фолиевой кислоты снижает риск развития РМЖ на 9% на каждые 100 мкг добавленных фолатов в день [166]. Проспективное многоцентровое (23 центра в 10 европейских странах) исследование EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and nutrition) по влиянию потребления фолиевой кислоты и других пищевых факторов на ОР возникновения РМЖ и ЗНО других локализаций среди случайно выбранных пациентов с медианой наблюдения – 11,5 лет (3670439 человеко-лет). Включение респондентов происходило в течение 9 лет (с 1992 по 2000 гг), при этом онкологическая

заболеваемость оценивалась не менее, чем через 10 лет после окончания набора. За данный период из числа включенных пациентов ($n = 334848$) РМЖ диагностирован у 11575 женщин, при этом в момент установления диагноза 2827 женщин находились в пременопаузе, 2548 – в перименопаузе, 5872 – в постменопаузе, а 328 женщинам за период наблюдения была ранее выполнена двусторонняя овариэктомия [191]. Среди женщин в пре- и постменопаузе влияние здорового образа жизни и диеты имели определенные особенности – отмечалось снижение риска развития РМЖ ($OR = 0,74$; 95%-й ДИ $0,66–0,83$), при этом значимо снижался OR развития люминального фенотипа ЗНО молочной железы ($OR = 0,60$; 95%-й ДИ $0,40–0,90$) [352]. Количественным результатом данного исследования был расчет дозы фолиевой кислоты, коррелирующий с достоверным снижением OR развития РМЖ, который составил 360 и более мг/сутки [425]. У участников исследования EPIC с более высокой циркулирующей концентрацией пиридоксина и фолатов в момент включения в исследование отмечалось снижение OR развития рака легких: OR при сравнении верхней и нижней квартилей ($Q4vsQ1$) = $0,88$ (95%-й ДИ = $0,78–1,00$) для В6 и $OR = 0,86$ (95%-й ДИ = $0,74–0,99$) для фолата [214].

Многими авторами обсуждается, что одним из факторов снижение ЗНО, по всей видимости, является коррекция гипергомоцистеинемии, которая приводит к активации перекисного окисления липидов (ПОЛ) [53], оксидативному стрессу, нарушению процессов метилирования ДНК и является самостоятельным фактором риска развития онкологических заболеваний [481], коронарного события и тромбэмболических осложнений [533].

Учитывая приведенные данные, не остается сомнений, что восполнение фолатного дефицита в качестве первичной онкопревенции необходимо для каждого человека, а особенно для женщин с имеющимися факторами риска, например, в случае наличия длительного гипертиреоза в анамнезе. В 2003 году на очередном совещании управления FDA (США) было принято решение, что КОК могут служить обоснованным методом доставки фолатов в организм женщин репродуктивного возраста [97].

В настоящее время за более, чем пятидесятилетнюю историю гормональной контрацепции стало догмой, что прием КОК создаёт протективный эффект в отношении эндометрия и яичников, снижая ОР возникновения ЗНО данных топических локализаций, при этом ОР ЗНО этих локализаций уменьшается по мере увеличения продолжительности приема КОК. Несмотря на то, что протективный эффект снижается со временем после отмены препарата, он может сохраняться в течение 10–30 лет после окончания использования КОК. Противоопухолевый эффект КОК обусловлен их антигонадотропной активностью, в результате чего прерывается хроническое воспаление и другие патологические изменения в месте поврежденного мезотелия яичников вследствие «непрекращающейся овуляции» [343].

Обобщенные к 2005 году данные 4 когортных и 21 исследования по типу «случай-контроль» демонстрируют снижение ОР развития РЭ среди пользователей КОК более, чем в два раза, которое прямо пропорционально длительности приема КОК и сохраняется в течение 15 лет после прекращения приема КОК. Установлено, что у женщин, использующих КОК по крайней мере в течение одного года, в сравнении с женщинами, никогда их не принимавших, ОР развития РЭ снижается на 50%, при этом данный протективный эффект увеличивается с продолжительностью использования КОК и сохраняется 20 и более лет после их прекращения [343].

Мета-анализ 2013 года 24 когортных и исследований по типу «случай-контроль» исследований продемонстрировали достоверное снижение ОР возникновения РЯ (ОР = 0,73; 95%-й ДИ 0,66–0,81), при этом приём КОК в течение 10 или более лет снижает ОР развития РЯ более, чем на 50%. Анализ 45 эпидемиологических исследований, включающих более 23 тысяч случаев РЯ и более 87 тысяч респондентов из группы сравнения, продемонстрировал, что использование КОК снижает риск развития РЯ не менее, чем на 27% [143]. Анализ наиболее ёмких медицинских баз данных англосаксонского мира: Nurses' Health Study (проспективное наблюдение за факторами риска и состоянием здоровья 121,700 медсестер в возрасте от 30 до 55 лет на 1976 год), Australian Ovarian Cancer Study (выполненное с 2002 по 2006 г. исследование по типу «случай-контроль» с включением 1861 больных РЯ и 1509 респондентов в группе сравнения), New England Case–Control

Study (NECC, исследование по типу «случай-контроль» с включением 2203 больных РЯ и 2100 в группе сравнения) продемонстрировало, что прием КОК ассоциирован с достоверным снижением ОР быстрого прогрессирования РЯ (ОР = 0,69; 95%-й ДИ: 0,58–0,82) и снижением агрессивности РЯ (ОР = 0,81; 95%-й ДИ: 0,74–0,89; $p = 0,002$) [409]. Работы J. R. McLaughlin et al. продемонстрировали значительное снижение ОР развития РЯ у носителей носительниц мутаций генов топоизомеразы 1,2: BRCA1 (ОР = 0,56; 95%-й ДИ 0,45–0,71) и BRCA2 (ОР = 0,39; 95%-й ДИ-й 0,23–0,66) при приеме КОК [125]. Мета-анализ проспективных исследований продемонстрировал снижение риска развития РЯ и РМЖ при приеме КОК в непрерывном режиме длительностью более 1 года у пациенток из группы фатального онкологического риска – носительниц мутаций генов BRCA1/2: при приеме КОК более года отмечено снижение рисков на 40% (ОР = 0,56; 95%-й ДИ 0,28–1,10), более 3 лет – на 50% (ОР = 0,42; 95%-й ДИ 0,20–0,88), более 5 лет – на 60% (ОР = 0,37; 95%-й ДИ 0,19–0,72) [225].

По данным мета-анализа Navrilesky L. J. с соавт. определено снижение ОР развития КРР (ОР = 0,86; 95%-й ДИ 0,79–0,95) и РЭ (ОР = 0,57; 95%-й ДИ, 0,43–0,76) у пациенток, принимающих КОК [250]. По данным систематического обзора, выполненного Lagergren К. с соавт., установлено, что у женщин, принимающих КОК, также снижается ОР развития КРР (ОР = 0,81; 95%-й ДИ 0,69–0,94) [307]. Мета-анализ 5 проспективных исследований по типу случай-контроль среди больных раком пищевода ($n_0/n_k = 451/367033$) продемонстрировал снижение риска развития ЗНО пищевода на 12–30% (ОР = 0,76; 95%-й ДИ 0,57–1,0) у пациенток, принимающих КОК [307]. Гендер-специфичное многоцентровое исследование по типу случай-контроль ($n_0/n_k = 754/695$, 507 глиом, 247 менингиом, США) продемонстрировало двухкратное снижение риска развития новообразований головного мозга (ОР = 0,47; 95%-й ДИ 0,33–0,68) у пациенток, принимающих КОК (в течение 10 лет и более) [119]. Ретроспективное когортное исследование по типу «случай-контроль» ($n_0/n_k = 634/855$, Швеция) продемонстрировало прогрессивное снижение риска возникновения сарком мягких тканей у пациенток принимающих КОК на 25% (ОР = 0,75, 95%-й ДИ 0,49–1,15), при этом при приеме КОК в

непрерывном режиме в течение 3 лет и более риск возникновения новообразований головного мозга снижался в 10 раз (ОР = 0,10; 95%-й ДИ 0,02–0,41; $p = 0,01$) [508].

С учетом высокой превалентности заболеваний ЩЖ, прежде всего, у женщин репродуктивного возраста и в пременопаузе, в настоящее время КОК, в том числе и генерические препараты, являются доступными препаратами, простыми в применении, а у женщин до наступления менопаузы прием КОК имеет высокую мотивацию к постоянному приему [28; 45; 97]. Длительный прием КОК, особенно у пациенток с длительно протекающим гипертиреозом в анамнезе, наряду с лечением нарушений менструального цикла, андроген-зависимых состояний (гирсутизма и акне), предменструального синдрома способствует профилактике рака эндометрия, рака яичника, колоректального рака и злокачественных новообразований других топических локализаций. Кроме того, комбинация КОК с фолатами может оказывать дополнительную профилактику ЗНО, а также помогает женщинам репродуктивного возраста восполнить дефицит фолатов, способствуя предупреждению развития дефектов нервной трубки плода.

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 $\alpha\upsilon\beta3$ (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 отличия 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-тироксином 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, хе-мокинового 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 интегринальному рецептору тиреоидных гормонов $\alpha\beta 3$ (CD51/CD61): тетраiodотироацетилловая 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 тетраiodотироацетилловой кислоты и её производных, являющихся лигандами интегрин $\alpha\beta 3$, 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 дозо-зависимые 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. Определение тиреоидного статуса, заключающегося в исследовании в минимальном объеме уровня тиреотропного гормона, у женщин с гормонально-зависимыми опухолями (раком яичника и/или рака молочной железы) 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 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-тироксином 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 СОКРАЩЕНИЙ

5-ФУ – 5- фторурацил
аГнРГ – агонисты гонадотропин рилизинг-гормона
АИТ – аутоиммунный тиреоидит
АКР – адренокортикальный рак
АТ – антитело
АТМ – мутации атаксии телеангиэктазии
АТФ – аденозинтрифосфат
БАВ – биологически активное вещество
БГ – болезнь Грейвса
БРВ – безрецидивный период
ВБП – время без прогрессирования
ВДП – время до прогрессирования
ВКМ – внеклеточный матрикс
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ГДФ – гуанозиндифосфат
ГТФ – гуанозинтрифосфат
ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома
ГЦР – гепатоцеллюлярный рак
ДИ – доверительный интервал
ДМБА – диметилбенз(а)антрацен
ДТЗ – диффузный токсический зоб
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ЗНО – злокачественное новообразование
ИА – ингибиторы ароматазы
ИГХ – иммуногистохимия (иммуногистохимическое)
ИЛ – интерлейкин
ИМТ – индекс массы тела
ИФА – иммуноферментный анализ
ИЦЗК – ингибиторы циклин-зависимых киназ
КОК – комбинированные оральные контрацептивы
КРР – колоректальный рак
Л – лейкоз
ЛГ – лютеинизирующий гормон
ЛС – лекарственное средство
ЛТ – лучевая терапия
ММ – множественная миелома
МЖ – молочная железа
МПЖ – медиана продолжительности жизни
МРЛ – мелкоклеточный рак легкого
Мф – макрофаги
НАЭР – необратимые антагонисты эстрогеновых рецепторов
НММ – N-нитрозо-N-метилмочевина
НМРЛ – немелкоклеточный рак легкого

ОВ – общая выживаемость
ОР – относительный риск
ОЦНС – опухоли центральной нервной системы (глиома, глиобластома, нейро-бластома)
ОШ – отношение шансов
ОЭ – опухоль Эрлиха
П – прогестагены
ПГСГ – половые гормоны связывающий глобулин
ПКР – почечноклеточный рак
ПОЛ – перекисное окисление липидов
ПТУ – пропилтиоурацил
ПХТ – полихимиотерапия
РЖ – рак желудка
РМЖ – рак молочной железы
РПодЖ – рак поджелудочной железы
РПредЖ – рак предстательной железы
РТК – рак толстой кишки
РШМ – рак шейки матки
РЩЖ – рак щитовидной железы
РЭ – рак эндометрия
РЯ – рак яичника
СЗН – не расшифровывается
СКТ – спиральная компьютерная томография
СМЭР – селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов
СПЖ – средняя продолжительность жизни
Т2 – дийодотиронин
Т3 – трийодтиронин
Т4 – тетраiodтиронин
ТБС – трис-буферный солевой раствор, используемый для поддержания рН в пре-делах относительно узкого диапазона
ТГ – тиреоидные гормоны
ТКИ – ингибиторы тирозин-киназы
ТКЛ – Т-клеточная лимфома
ТПО – тиреопероксидаза
ТРГ – тиреотропин-рилизинг-гормон
ТТГ – тиреотропный гормон
ТТУК – тетратироуксусная кислота (в англ. яз. лит-ре «tetrac»)
УЗИ – ультразвуковое исследование
УПЖ – увеличение продолжительности жизни
УТЗ – узловый токсический зоб
ФИ-3-К – фосфоинозитол – 3 - киназа
ФСГ – фолликулостимулирующий гормон
ХКЭ – хориоаллантоис куриного эмбриона
ЦНС – центральная нервная система
ЩЖ – щитовидная железа

ЭРЯ – эпителиальный рак яичника
 АВС– авидин-биотин-пероксидазный комплекс
 AR – рецепторы к андрогенам
 BRCA – сигатура гена (от англ. BReast CAncer susceptibility risk), кодирующего топоизомеразу)
 САМ – хориоаллантоис куриных эмбрионов
 DC – дендритные клетки
 DIO – дейодиназы
 EGF – эпителиальный фактор роста
 EPIC – European Prospective Investigation into Cancer and nutrition
 ER – рецепторы к эстрогену
 GIST – гастроинтестинальная стромальная опухоль
 FGFR – рецептор фактора роста фибробластов
 Hscore (Histochemical score, H.S., гистосчет) – единица количественного подсчета оценки экспрессии маркера, разработанного McCarthy и соавторами
 IP3 – инозитолтрифосфата
 Ki-67 – маркер пролиферации
 ЛАК – лимфокинактивированные киллеры
 MAPK – митоген-активируемая протеинкиназа
 Nanotetrac – форма ТТУК на полиакриламидном геле
 НК-клетка – натуральные (естественные) киллеры
 NTIS – синдром нетиреоидной болезни
 NHS – Nurses Health Study (исследование здоровья медицинских сестер, начато в США в 1976 году)
 PARP – поли(АДФ-рибоза)-полимераза
 PCNA – ядерный антиген пролиферирующих клеток
 PLC – фосфолипаза С
 PR – рецепторы к прогестерону
 ser-118 – сигнатура порядкового номера аминокислоты серина в белковой молекуле
 SMPR – селективные модуляторы прогестероновых рецепторов
 SMR – стандартизированное отношение смертности (standartdized mortality ratio)
 TGF – трансформирующий фактор роста
 TDLN – «дренирующие» опухоль лимфатические узлы
 TR – рецепторы тиреоидных гормонов
 VEGF – сосудисто-эндотелиальный фактора роста

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алентов, И. И. Опухоль-ассоциированные маркеры СА125 и НЕ4: эффективность и ограничения при диагностике злокачественных опухолей яичников / И. И. Алентов, Е. Г. Новикова, Н. С. Сергеева, Е. Г. Новикова, Н. С. Сергеева // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2017. – № 1 (15). – С. 56–62.
2. Аляутдин, Р. Н. Оценка факторов риска средств передовой терапии / Р. Н. Аляутдин, Б. К. Романов, А. Н. Яворский [и др.] // Безопасность и риск фармакотерапии. – 2015. – № 1. – С. 7–12.
3. Анисимов, В. Н. Синдром ускоренного старения при воздействии канцерогенных факторов окружающей среды / В. Н. Анисимов // Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. – 2010. – Т. 96, № 8. – С. 817–833.
4. Афанасьева, А. Н. Роль процессов перекисного окисления липидов в послеоперационном нарушении тромбоцитарного гемостаза у больных раком легкого / А. Н. Афанасьева, В. В. Удут, В. А. Евтушенко // Клиническая медицина. – 2004. – Т. 82, № 8. – С. 37–39.
5. Ашрафян, Л.А. Значение эстрогенных метаболитов в канцерогенезе опухолей женской репродуктивной системы / Л.А. Ашрафян, Н.А. Бабаева, И.Б. Антонова И.Б. [и др.] // Медицинский оппонент. – 2019. – Т. 3, № 7. – С. 34–39.
6. Бабенкова, И. В. Влияние дигидрохверцетина на каталитическую активность ионов железа (II) в реакции фентона / И. В. Бабенкова, А. Н. Осипов, Ю. О. Теселкин // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2018. – Т. 165, № 3. – С. 321–324.
7. Батенева, Е. И. Новая диагностическая панель для выявления наследственной предрасположенности к развитию рака молочной железы и рака яичников : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.12 / Батенева Елена Ильинична. – М., 2015. – 22 с.
8. Берштейн, Л. М. Взаимоотношения рака гормонально-зависимых тканей и других основных неинфекционных заболеваний: возрастной аспект / Л. М. Берштейн // Успехи геронтологии. – 2009. – Т. 22, № 2. – С. 269–281.

9. Берштейн, Л. М. Ароматаза и ее ингибиторы при различных онкологических заболеваниях помимо РМЖ. / Л. М. Берштейн, А. С. Барчук, Э. Д. Гершфельд [и др.] // Вопросы онкологии. – 2007. – Т. 53, № 1. – С. 7–13.

10. Бехтерева, С. А. Эпидемиология и некоторые аспекты молекулярной диагностики билатерального рака молочной железы / С. А. Бехтерева, А. С. Доможирова, Е. Н. Имянитов [и др.] // Успехи молекулярной онкологии. – 2018. – Т. 5, № 4. – С. 13–14.

11. Болотина, Л. В., Клинические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению больных раком молочной железы / Л. В. Болотина, А. Д. Закиряходжаев, С. Е. Малыгин [и др.] // Медицинский алфавит. – 2014. – Т. 1-2, № 8. – С. 32–49.

12. Бондарев, Д. Ю. Сравнительный анализ проблем демографии в современной России / Д. Ю. Бондарев // Научная палитра. – 2017. – № 4, № 18. – С. 15.

13. Васильев, А. Г. Эволюция иммунной системы и регуляторные эффекты антител / А. Г. Васильев, Л. П. Чурилов, А. П. Трашков, В. И. Утехин // Цитология. – 2018. – Т. 60, № 2. – С. 71–80.

14. Васильев, А. Н. Интегриновые рецепторы и белки внеклеточного матрикса при пограничных, доброкачественных опухолях и раке яичников : автореф. дисс. ... канд. мед. наук : 14.01.12. / Васильев Андрей Николаевич. – Томск, 2017. – 22 с.

15. Васюхина, И. А. Сочетанная доброкачественная патология щитовидной и молочной желез (обзор литературы) / И. А. Васюхина // Проблемы здоровья и экологии. – 2010. – № 2 (24). – С. 23–28.

16. Гилязутдинов, И. А. Опухоли гормонально-зависимых и гормонопродуцирующих органов / И. А. Гилязутдинов, Р. Ш. Хасанов. – М. : МЕДпресс-информ, 2004. – 464 с.

17. 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.

18. 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.

19. Глушанкова, Н. А. Роль эпителиально-мезенхимального перехода в опухолевой прогрессии / Н. А. Глушанкова, И. Ю. Житняк, С. Н. Рубцова // Биохимия. – 2018. – Т. 83, № 12. – С. 1802–1811.

20. Глыбочко, П. В. Оптимизация хирургического лечения больных с гормонально-активными опухолями надпочечников / П. В. Глыбочко, А. А. Свистунов, А. Б. Полозов, М. В. Новожилова // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2007. – Т. 3, № 3. – С. 85–87.

21. Горудко, И. В. Глутатион-зависимая регуляция агрегации тромбоцитов с нейтрофилами и с опухолевыми клетками / И. В. Горудко, Е. В. Шамова, Л. М. Шишло [и др.] // Биофизика. – 2012. – Т. 57, № 1. – С. 93–98.

22. Гуревич, К. Г. Онкологическая боль, трехступенчатая схема противоболевой фармакотерапии и локальная температура / К. Г. Гуревич, А. Л. Ураков, Л. В. Ловцова [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2016. – Т. 61, № 5S. – С. 92.

23. Джанян, И. А. Особенности клинического течения метастатических и первичных опухолей яичников при раке толстой кишки / И. А. Джанян, И. Г. Комаров, Ю. Г. Паяниди // Онкологическая колопроктология. – 2015. – Т. 5, № 1. – С. 49–53.

24. Зайцев, А. М. Лечение больных раком яичников с метастазами в головном мозге / А. М. Зайцев, Е. Г. Новикова, О. Н. Кирсанова [и др.] // Онкология. Журнал им. П. А. Герцена. – 2015. – Т. 4, № 4. – С. 64–71.

25. Залетаев, Д. В. Эпигенетическая регуляция экспрессии генов в процессах канцерогенеза / Д. В. Залетаев, М. В. Немцова, В. В. Стрельников [и др.] // Молекулярная медицина. – 2008. – № 4. – С. 46–51.

26. Залетаев, Д. В. Аномалии метилирования в процессах канцерогенеза: поиск новых генов, разработка методов и систем днк-маркеров для диагностики / Д. В. Залетаев, В. В. Стрельников, Т. В. Кекеева [и др.] // Экологическая генетика. – 2011. – Т. 9, № 3. – С. 27–32.

27. Зарудский, А. А. Старческая астения и ее спутники как новая ветвь сердечно-сосудистого континуума / А. А. Зарудский, Е. А. Перуцкая, Д. Н. Перуцкий [и др.] // Клиническая геронтология. – 2015. – Т. 21, № 11–12. – С. 49–53.
28. Зырянов, С. К. Использование генериков в онкологии: есть ли проблемы? / С. К. Зырянов, Ю. Б. Белоусов // Современная онкология. – 2008. – Т. 10, № 3. – С. 41–44.
29. Зырянов, С. К. Оценка эффективности применения низкомолекулярных гепаринов в зависимости от их физико–химических характеристик / С. К. Зырянов, Ю. Б. Белоусов // Кардиология. – 2014. – Т. 54, № 12. – С. 93–96.
30. Зырянов, С. К. Фармакоэкономический анализ лекарственной терапии хронической сердечной недостаточности у больных с коморбидной патологией / С. К. Зырянов, А. Е. Чеберда, Ю. Б. Белоусов // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2018. – Т. 14, № 2. – С. 167–175.
31. Зюзьков, Г. Н. Участие PI3K, MAPK ERK1/2 и p38 в стимуляции функций мезенхимных клеток-предшественников алкалоидом зонгорином / Г. Н. Зюзьков, В. В. Жданов, Л. А. Мирошниченко [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2015. – Т. 159, № 1. – С. 67–70.
32. Игнатова, Н. И. Влияние эпителиально-мезенхимального перехода на химиочувствительность клеток колоректального рака / Н. И. Игнатова, И. Н. Дружкова, М. В. Ширманова, Е. В. Загайнова // Российский биотерапевтический журнал. – 2017. – Т. 16, № 5. – С. 40.
33. Иммуногистохимические методы : руководство / G. L. Kumar, L. Rudbeck: Dako / пер. с англ. под ред. Г. А. Франка, П. Г. Малькова. – М., 2011. – 224 с.
34. Имянитов, Е. Н. Биология опухолевого процесса / Е. Н. Имянитов // Практическая онкология. – 2017. – Т. 18, № 4. – С. 307–315.
35. Имянитов, Е. Н. Биология рака молочной железы / Е. Н. Имянитов // Практическая онкология. – 2017. – Т. 18, № 3. – С. 221–231.
36. Имянитов, Е. Н. Наследственный рак молочной железы / Е. Н. Имянитов // Практическая онкология. – 2010. – Т. 11, № 4. – С. 258–266.

37. Имянитов, Е. Н. Общие представления о таргетной терапии / Е. Н. Имянитов // Практическая онкология. – 2010. – Т. 11, № 3. – С. 123–130.
38. Имянитов, Е. Н. Фундаментальная онкология в 2016 году: обзор наиболее интересных открытий / Е. Н. Имянитов // Практическая онкология. – 2017. – Т. 18, № 1. – С. 85–92.
39. Имянитов, Е. Н. Фундаментальная онкология в 2017 году: обзор наиболее интересных открытий / Е. Н. Имянитов // Практическая онкология. – 2018. – Т. 19, № 1. – С. 1–15.
40. Имянитов, Е. Н. Фундаментальная онкология в 2018 году: обзор наиболее интересных открытий / Е. Н. Имянитов // Практическая онкология. – 2019. – Т. 20, № 1. – С. 1–10.
41. Имянитов, Е. Н. Носительство мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 у здоровых женщин и мужчин: ДНК-тестирование, диагностические мероприятия и профилактика рака / Е. Н. Имянитов, А. П. Соколенко, И. В. Берлев [и др.] // Вопросы онкологии. – 2017. – Т. 63, № 2. – С. 190–198.
42. Йод и здоровье населения Сибири : [Монография] / М. Ф. Савченков, В. Г. Селятицкая, С. И. Колесников ; Рос. акад. мед. наук. Сиб. Отд-ние. – Новосибирск : Наука, 2002. – 286 с.
43. Исаева, Э. Р. Клиническое значение исследования инсулиноподобных факторов роста и ИФР-связывающих белков у больных раком яичников : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.12 / Исаева Эмилия Расим кызы – Москва, 2016. – 22 с.
44. Казимирский, А. Н. Эндогенные регуляторы иммунной системы (SCD100, малоновый диальдегид, аргиназа) / А. Н. Казимирский, Г. В. Порядин, Ж. М. Салмаси, Л. Ю. Семенова // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2017. – Т. 164, № 11. – С. 652–660.
45. Карева, Е. Н. Дженерики в гормональной контрацепции – смена приоритетов с точки зрения клинической фармакологии / Е. Н. Карева // Проблемы репродукции. – 2013. – Т. 19. – № 5. – С. 22–29.

46. Карева, Е. Н. Селективные модуляторы рецепторов тиреоидных гормонов / Е. Н. Карева, С. Ю. Сереброва, В. А. Булгакова [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2019. – Т. 82. – № 9. – С. 26–35.
47. Карпов, Г. А. Демография современной великобритании: взрыв или кризис? / Г. А. Карпов // Социодинамика. – 2017. – № 9. – С. 1–20.
48. Кирбаева, Н. В. Современные методы нутриметаболических и протеомных исследований в биохимии питания / Н. В. Кирбаева, Н. Э. Шаранова, С. С. Перцов // Вопросы питания. – 2014. – Т. 83, № 2. – С. 4–15.
49. Клементьева, Н. В. Флуоресцентная визуализация изменений актинового цитоскелета в опухолевых клетках под воздействием химиотерапевтических агентов / Н. В. Клементьева, О. Е. Фурман, А. С. Мишин [и др.] // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2016. – № 4. – С. 15–20.
50. Клементьева, Н. В. Флуоресцентная визуализация изменений актинового цитоскелета в опухолевых клетках под воздействием химиотерапевтических агентов / Н. В. Клементьева, О. Е. Фурман, А. С. Мишин [и др.] // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2016. – № 4. – С. 15–20.
51. Князев, Р. И. Прогностическое значение матриксной металлопротеиназы 7, вазоэндотелиального и инсулиноподобных факторов роста при раке яичника : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.12 / Князев Ростислав Игоревич – Москва, 2016 – 22 с.
52. Колесников, С. И. Санитарно-эпидемиологическое благополучие населения сибиря (медико-демографическая и эпидемиологическая характеристика) / С. И. Колесников, Е. Д. Савилов, М. Ф. Савченков [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2016. – Т. 71, № 6. – С. 472–481.
53. Колесникова, Л. И. Свободнорадикальное окисление: взгляд патофизиолога / Л. И. Колесникова, М. А. Даренская, С. И. Колесников // Бюллетень сибирской медицины. – 2017. – Т. 16, № 4. – С. 16–29.
54. Комаров, И. Г. Метастазы злокачественных опухолей без выявленного первичного очага / И. Г. Комаров, С. Ю. Слетина // Онкогинекология. – 2015. – № 2. – С. 50–58.

55. Комаров, И. Г. Применение ингибиторов ароматазы в гормонотерапии больных раком молочной железы / И. Г. Комаров, С. Ю. Слетина // Онкогинекология. – 2016. – № 3. – С. 17–25.
56. Кораблев, Р. В. Неоангиогенез и опухолевый рост / Р. В. Кораблев, А. Г. Васильев // Russian Biomedical Research. – 2017. – Т. 2, № 4. – С. 3–10.
57. Кошкин, Ф. А. Изучение профиля экспрессии микроРНК в опухолях мозга разной степени злокачественности / Ф. А. Кошкин, Д. А. Чистяков, А. Г. Никитин [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2014. – Т. 157, № 6. – С. 767–770.
58. Левченко, И. А. Субклинический гипотиреоз : обзор литературы / И. А. Левченко, В. В. Фадеев / И. А. Левченко // Проблемы эндокринологии. — 2002. – № 2. – С. 76–82.
59. Лейнова, Е. В. Фармакоэкономический анализ лечения диффузного токсического зоба / Е. В. Лейнова, А. Л. Хохлов // Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2011. – № 7–8. – С. 10–13.
60. Лейнова, Е. В. Изменение параметров сердечно-сосудистой системы у пациентов с тиреотоксикозом в зависимости от возраста и длительности течения / Е. В. Лейнова, А. Л. Хохлов, Т. А. Буйдина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. – Т. 7, № 6, S1. – С. 215а–216.
61. Лейнова, Е. В. Хохлов А.Л., Буйдина Т.А. Тиреотоксическая кардиомиопатия: факторы риска и пути их преодоления / Е. В. Лейнова, А. Л. Хохлов, Т. А. Буйдина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – Т. 8, № 4, S2. – С. 51–52.
62. Лескова, Н. Демография – вперед смотрящая наука / Н. Лескова // В мире науки. – 2017. – № 10. – С. 56–61.
63. Лисянская, А. С. Применение ингибитора ароматазы III поколения веронастрозола в качестве гормонотерапии рецидивирующего эпителиального рака яичник / А. С. Лисянская, Г. М. Манихас, М. С. Шушания [и др.] // Медицинский алфавит. – 2011. – Т. 4, № 20. – С. 16–20.

64. Лукина, М. М. Метаболический имиджинг в исследовании онкологических процессов (обзор) / М. М. Лукина, М. В. Ширманова, Т. Ф. Сергеева, Е. В. Загайнова // Современные технологии в медицине. – 2016. – Т. 8, № 4. – С. 113–128.

65. Макарова, Ю. А. Внеклеточные микроРНК (обзор) / Ю. А. Макарова, М. Ю. Шкурников, А. А. Турчинович [и др.] // Биохимия. – 2015. – Т. 80, № 9. – С. 1344–1355.

66. Мальцева, Д. В. Влияние ламининов на резистентность клеток колоректального рака к химиотерапии / Д. В. Мальцева, Г. С. Захарова, С. А. Родин, А. Г. Тоневицкий // Известия Академии наук: серия химическая. – 2018. – № 11. – С. 2148–2151.

67. Мамонтов, А. С. Первично-множественные злокачественные опухоли органов желудочно-кишечного тракта / А. С. Мамонтов, С. Л. Шляков // Российский онкологический журнал. – 1996. – № 2. – С. 59–64.

68. Масимов, С. Я. Первично множественные опухоли органов репродуктивной системы / С. Я. Масимов // Практическая онкология. – 2009. – Т. 10, № 2. – С. 117–123.

69. Мезенцева, Л. В. Математическое моделирование в биомедицине // Вестник новых медицинских технологий / Л. В. Мезенцева, С. С. Перцов. – 2013. – Т. 20, № 1. – С. 11–14.

70. Мерабишвили, В. М. Приоритетные задачи совершенствования онкологической статистики в россии / В. М. Мерабишвили // Биосфера. – 2018. – Т. 10, № 2. – С. 176–204.

71. Мерабишвили, В. М. Распространенность гинекологического рака и выживаемость больных / В. М. Мерабишвили, Е. В. Бахидзе, Э. И. Лалианци [и др.] // Вопросы онкологии. – 2014. – Т. 60, № 3. – С. 288–297.

72. Михайленко, Д. С. Структурные изменения рецепторов факторов роста фибробластов в процессе канцерогенеза у человека / Д. С. Михайленко, Б. Я. Алексеев, Д. В. Залетаев [и др.] // Биохимия. – 2018. – Т. 83, № 8. – С. 1173–1189.

73. Мозговой, С. И. Молекулярно-клеточная перестройка слизистой оболочки желудка при атрофическом гастрите как реализация стартовой площадки

опухолевого роста / С. И. Мозговой, М. А. Керученко, А. Н. Назаров, А. В. Кононов // Гены и Клетки. – 2017. – Т. 12, № 3. – С. 166–167.

74. Моисеенко, В. М. Особенности лечения пациентов с наследственными опухолями / В. М. Моисеенко, Н. М. Волков // Практическая онкология. – 2014. – Т. 15, № 3. – С. 118–125.

75. Никанорова, Л. В. Гормонозависимые опухоли / Л. В. Никанорова, А. А. Попова. – Санкт-Петербург, 2002. – 67 с.

76. Николенко, В. Н. Этиологические факторы возникновения плоскоклеточного рака слизистой оболочки органов полости рта / В. Н. Николенко, Е. В. Кочурова, А. А. Муханов // Вопросы онкологии. – 2017. – Т. 63, № 5. – С. 703–707.

77. Новикова, Е. Г. Рецидивы рака яичников: стратегия удлинения интервала, свободного от платиновых производных, с помощью нового режима введения топотекана / Е. Г. Новикова, И. А. Корнеева, Е. А. Ронина // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. – 2008. – Т. 19, № 4 (74). – С. 61–65.

78. Новикова, Е. Г. Причины, диагностика и лечение рецидивов рака яичников. Обзор литературы и анализ собственных данных / Е. Г. Новикова, Е. Ю. Московская // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2015. – Т. 4, № 3. – С. 59–67.

79. Осипов, А. Н. Активные формы кислорода и их роль в организме / А. Н. Осипов, О. А. Азизова, Ю. А. Владимиров // Успехи биологической химии. – 1990. – Т. 31, № 2 – С. 180–203.

80. Панасенко, О. М. Продукция и реакционные свойства активных форм галогенов в механизмах канцерогенеза / О. М. Панасенко, И. В. Горудко, А. М. Ковалева [и др.] // Вестник Южного научного центра РАН. – 2010. – Т. 6, № 3. – С. 73–90.

81. Паяниди, Ю. Г. Первично-множественные злокачественные новообразования половых органов у женщин: пути профилактики / Ю. Г. Паяниди, В. Ю. Сельчук, К. И. Жордания [и др.] // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2010. – № 1. – С. 51–54.

82. Перцов, С. С. Индивидуальный подход к изучению системных механизмов стрессорных реакций у крыс / С. С. Перцов // Нейрокомпьютеры : разработка, применение. – 2014. – № 4. – С. 45–46.

83. Печатникова, В. А. Возможности визуализации при воспроизведении экспериментальных онкологических моделей у мелких лабораторных животных / В. А. Печатникова, А. П. Трашков, М. А. Зелененко [и др.] // Педиатр. – 2018. – Т. 9, № 4. – С. 105–112.

84. Поддубная, И. В. Диагностика и рациональная терапия хронической боли у онкологических пациентов / И. В. Поддубная, Н. Н. Яхно, А. И. Мартынов [и др.] // Современная онкология. – 2018. – Т. 20, № 2. – С. 5–17.

85. Привалов, А. В. Осложнения комбинированного лечения злокачественных новообразований и анализ их взаимосвязи / А. В. Привалов // Известия Челябинского научного центра УрО РАН. – 2003. – № 2. – С. 130–134.

86. Прощаев, К. И. Морфофункциональные и цитохимические характеристики эритроцитов при старческой астении / К. И. Прощаев, Т. В. Павлова, Н. М. Позднякова [и др.] // Молекулярная медицина. – 2014. – № 5. – С. 56–60.

87. Романчишен, А. Ф. Клинические особенности диффузного токсического зоба у мужчин / А. Ф. Романчишен, В. А. Волерт, К. В. Вабалайте [и др.] // Эндокринная хирургия. – 2013. – Т. 7, № 4. – С. 14–20.

88. Романчишен, А. Ф. Особенности клинического течения тиреотоксикоза и результаты хирургического лечения больных пожилого возраста / А. Ф. Романчишен, А. С. Кузьмичёв, С. Б. Климшин // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2009. – Т. 168, № 3. – С. 48–51.

89. Романчишен, А. Ф. Клинико-терапевтические различия диффузного токсического зоба у мужчин и женщин / А. Ф. Романчишен, П. Н. Яковлев, В. А. Волерт // Избранные лекции, тезисы докладов, презентации на международных конгрессах Санкт-Петербургского центра эндокринной хирургии и онкологии в 2003–2012 гг. – Санкт-Петербург, 2012. – С. 67.

90. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека : руководство для врачей / под ред. С. В. Петрова, Н. Т. Райхлина. – 4-е изд., доп. и перераб. – Казань, 2013. – 624с.

91. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под ред. член-корр. РАМН проф. В. П. Фисенко. – М. : Ремедиум, 2000. – 398 с.

92. Савилов, Е. Д. Риск – базовая концепция эпидемиологии / Е. Д. Савилов, С. Н. Шугаева, Н. И. Брико, С. И. Колесников // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2019. – Т. 74, № 1. – С. 54–60.

93. Саевец, В. В. Современные подходы к лечению распространенных форм рака яичников с применением гипертермической химиоперфузии под контролем ПЭТ-КТ: собственный опыт / В. В. Саевец, А. В. Таратонов, А. В. Привалов [и др.] // Злокачественные опухоли. – 2019. – Т. 9, № 3. – С. 48–56.

94. Самылина, И. А. Лекарственные растения, обладающие гормональной активностью: проблема безопасности / И. А. Самылина, В. М. Булаев, Е. В. Ших // Фармация. – 2011. – № 1. – С. 38–41.

95. Семейкин, А. В. Иммуностропная активность анаболических стероидов / А. В. Семейкин, Е. Н. Карева, А. А. Свистунов [др.] // Физиология и патология иммунной системы. – 2015. – Т. 19, № 2. – С. 28–34.

96. Тазиев, Р. В. Социально-медицинские индикаторы комплексной оценки здоровья населения / Р. В. Тазиев, В. М. Хабибулина // Общественное здоровье и здравоохранение. – 2006. – № 4. – С. 18–21.

97. Тапильская, Н. И. Фолатсодержащие гормональные контрацептивы в стратегии первичной профилактики злокачественных новообразований у женщин репродуктивного возраста (обзор литературы) / Н. И. Тапильская, Р. И. Глушаков // Проблемы репродукции. – 2018. – Т. 24, № 6. – С. 51–60.

98. Тахирова, З. Р. Молекулярно-генетическое изучение рака молочной железы и рака яичников в Республике Башкортостан : автореф. дис. ... канд. биол. наук : 03.02.07 / Тахирова Залина Равильевна. – Уфа, 2016. – 22 с.

99. Ткаченко, А. А. Экономика народонаселения versus экономическая демография / А. А. Ткаченко // Статистика и Экономика. – 2017. – № 5. – С. 94–104.
100. Трашков, А. П. Влияние ангиопротекторных препаратов на эффективность цитостатической терапии (экспериментальное исследование) / А. П. Трашков, А. Г. Васильев, А. Л. Коваленко [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2016. – Т. 79, № 2. – С. 34–39.
101. Тютрин, И. И. Функциональное состояние системы гемостаза при физиологической беременности и позднем токсикозе / И. И. Тютрин, В. В. Удут, Г. Т. Каиров // Акушерство и гинекология. – 1988. – Т. 64, № 7. – С. 49–52.
102. Удут, В. В. Влияние тиреоидного статуса на адаптационные резервы организма / В. В. Удут, О. С. Попов, Е. В. Бородулина // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2001. – № S3. – С. 70–73.
103. Ураков, А. Л. Особенности экспрессии Р-селектина и агрегации тромбоцитов под действием лекарственных препаратов / А. Л. Ураков, А. В. Самородов, Ф. Х. Камилов [и др.] // Фармация. – 2017. – Т. 66, № 3. – С. 43–46.
104. Хабибулина, В. М. Включение бета-каротина в различные курсы химиотерапии лимфолейкоза L1210 / В. М. Хабибулина, Н. Я. Юрченко, С. А. Коростелев [и др.] // Вопросы медицинской химии. – 1997. – Т. 43, № 2. – С. 94–97.
105. Хохлов, А. Л. Изменения сердечно-сосудистых осложнений при тиреотоксикозе у пожилых пациентов на фоне медикаментозной терапии / А. Л. Хохлов, Е. В. Лейнова // Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2008. – № 1. – С. 169.
106. Хохлов, А. Л. Сердечно-сосудистая патология при тиреотоксикозе: зависимость от возраста пациентов и длительности болезни / А. Л. Хохлов, Е. В. Лейнова // Клиническая геронтология. – 2008. – Т. 14, № 3. – С. 22–24.
107. Хохлова, С. В. Индивидуализация лечения больных раком яичников : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.12 / Хохлова Светлана Викторовна. – Москва, 2015. – 22 с.

108. Черепанов, С. А. Hedgehog-сигналинг и его роль в патогенезе нейроонкологических заболеваний / С. А. Черепанов, В. П. Баклаушев, А. Н. Габашвили [и др.] // Биомедицинская химия. – 2015. – Т. 61, № 3. – С. 332–342.

109. Чехонин, В. П. Роль VEGF в развитии неопластического ангиогенеза / В. П. Чехонин, С. А. Шеин, А. А. Корчагина, О. И. Гурина // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2012. – Т. 67, № 2. – С. 23–34.

110. Чехонин, И. В. Сенсibilизированные дендритные клетки для терапии экспериментальной глиомы / И. В. Чехонин, О. И. Гурина, С. А. Черепанов [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2016. – Т. 161, № 6. – С. 747–752.

111. Чомаев, Х. М. П. Исследование противоопухолевой и цитотоксической активности экстракта чистотела большого (*Chelidonium majus*) / Х. М. П. Чомаев, А. А. Свистунов, В. Б. Бородулин // Успехи современного естествознания. – 2004. – № 11. – С. 104–105.

112. Южакова, Д. В. Иммуноterapia злокачественных новообразований (обзор) / Д. В. Южакова, М. В. Ширманова, Т. Ф. Сергеева [и др.] // Современные технологии в медицине. – 2016. – Т. 8, № 1. – С. 173–182.

113. Ahmad, A. Breast Cancer Statistics: recent Trends / A. Ahmad // Adv. Exp. Med. Biol. – 2019. – N 1152. – P. 1–7. – DOI 10.1007/978-3-030-20301-6_1.

114. Ahmed, R. G. Protective effects of GM-CSF in experimental neonatal hypothyroidism / R. G. Ahmed, M. Abdel-Latif, F. Ahmed // Int. Immunopharmacol. – 2015. – N 29 (2). – P. 538–543.

115. Alfonso-Pérez, M. Anti-CCR7 monoclonal antibodies as a novel tool for the treatment of chronic lymphocyte leukemia / M. Alfonso-Pérez, S. López-Giral, N. E. Quintana [et al.] // J. Leukoc. Biol. – 2006. – N 79. – P. 1157–1165.

116. Allard, B. Immunosuppressive activities of adenosine in cancer / B. Allard, P. A. Beavis, P. K. Darcy, J. Stagg // Curr. Opin. Pharmacol. – 2016. – N. 29. – P. 7. – DOI 16.10.1016/j.coph.2016.04.001.

117. Andò, S. Obesity, leptin and breast cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms / S. Andò, L. Gelsomino, S. Panza [et al.] // *Cancers* (Basel). – 2019. – Vol.11, N. 2. – pii: E62. – DOI 10.3390/cancers11010062.

118. Angelousi, A. G. Mechanisms in endocrinology: primary HT and risk for breast cancer : a systematic review and meta-analysis / A. G. Angelousi, V. K. Anagnostou, M. K. Stamatakos [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* – 2012. – Vol. 166. – P. 373–381. – DOI 10.1530/EJE-11-0838.

119. Anic, G. M. Reproductive factors and risk of primary brain tumors in women / G. M. Anic, M. H. Madden, L. B. Nabors [et al.] // *J. Neurooncol.* – 2014. – Vol. 118, N 2. – P. 297–304. – DOI 10.1007/s11060-014-1427-0.

120. Anisimov, V. N. Biology of aging and cancer / V. N. Anisimov // *Cancer Control.* – 2007. – Vol. 14, N. 1. – P. 23–31. – DOI 10.1016/s0047-6374(01)00262-7

121. Anisimov, V. N. Cancer in rodents: does it tell us about cancer in humans? / V. N. Anisimov, S. V. Ukraintseva, A. I. Yashin // *Nature Reviews Cancer.* – 2005. – Vol. 5, N 10. – P. 807–819.

122. Anisimov, V. N. Rapamycin extends maximal lifespan in cancer-prone mice / V. N. Anisimov, M. A. Zabezhinski, I. G. Popovich [et al.] // *American Journal of Pathology.* – 2010. – Vol. 176, N 5. – P. 2092–2097. – DOI 10.2353/ajpath.2010.091050.

123. Annegers, J. F. Patterns of other neoplasia in patients with endometrial carcinoma / J. F. Annegers, G. D. Malkasian Jr. // *Cancer.* – 1981. – Vol. 48, N. 3. – P. 856–859.

124. Arigami, T. CCR7 and CXCR4 expression predicts lymph node status including micrometastasis in gastric cancer / T. Arigami, S. Natsugoe, Y. Uenosono [et al.] // *Int. J. Oncol.* – 2009. – Vol. 35, N. 4. – P. 19–24. – DOI 10.3892/ijo_00000308

125. Arleo, E. K. Breast cancer in women in their thirties (2007–2013): a retrospective review / E. K. Arleo // *Breast Dis.* – 2015. – Vol. 35, N. 2. – P. 87–93. – DOI 10.3233/BD-150400.

126. Asahara, S. Hormone synergizes with follicle stimulating hormone to inhibit apoptosis in porcine granulosa cells selectively from small follicles / S. Asahara, A. Sato, A. A. Aljonaid [et al.] // *Kobe J. Med. Sci.* – 2003. – Vol. 49, N. 5-6. – P. 107–116.

127. Asayama, K. Oxidative muscular injury and its relevance to hyperthyroidism / K. Asayama, K. Kato // *Free Radic. Biol. Med.* – 1990. – Vol. 8, N. 3. – P. 293–303.
128. Ashur-Fabian, O. Long-term response in high-grade optic glioma treated with medically induced hypothyroidism and carboplatin: a case report and review of the literature / O. Ashur-Fabian, D. T. Blumenthal, M. Bakon [et al.] // *Anticancer Drugs.* – 2013. – Vol. 24, N. 3. – P. 315–323. – DOI 10.1097/CAD.0b013e32835c7a47.
129. Atkins, M. B. Hypothyroidism after treatment with interleukin-2 and lymphokine-activated killer cells / M. B. Atkins, J. W. Mier, D. R. Parkinson [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1988. – N. 318. – P. 1557–1563. – DOI 10.1056/NEJM198806163182401.
130. Bähre, M. Thyroid autonomy: sensitive detection in vivo and estimation of its functional relevance using quantified high-resolution scintigraphy / M. Bähre, R. Hilgers, C. Lindemann, D. Emrich // *Acta Endocrinol.: Copenh.* – 1988. – N. 117. – P. 145–153.
131. Bai, X. Circulating DNA and its methylation level in inflammatory bowel disease and related colon cancer / X. Bai, Y. Zhu, W. Pu [et al.] // *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* – 2015. – Vol. 8, N. 10. – P. 13764–13769.
132. Bailey, E. B. Correlation of degree of hypothyroidism with survival outcomes in patients with metastatic renal cell carcinoma receiving vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors / E. B. Bailey, S. K. Tantravahi, A. Poole [et al.] // *Clin. Genitourin. Cancer.* – 2015. – Vol. 13, N. 3. – P. e131–137. – DOI 10.1016/j.clgc.2014.11.002.
133. Bailey, H. D. Parental occupational paint exposure and risk of childhood leukemia in the offspring: findings from the childhood leukemia international consortium / H. D. Bailey, L. Fritschi, C. Metayer [et al.] // *Cancer Causes Control.* – 2014. – Vol. 25, N. 10. – P. 1351–1367. – DOI 10.1007/s10552-014-0441-z.
134. Baldazzi, V. The impact of sunitinib-induced hypothyroidism on progression-free survival of metastatic renal cancer patients : a prospective single-center study / V. Baldazzi, R. Tassi, A. Lapini [et al.] // *Urol. Oncol.* – 2012. – Vol. 30, N. 5. – P. 704–710. – DOI 10.1016/j.urolonc.2010.07.015.

135. Baltisberger, B. L. Decrease of incidence of toxic nodular goitre in a region of Switzerland after full correction of mild iodine deficiency / B. L. Baltisberger, C. E. Minder, H. Bürgi // *Eur. J. Endocrinol.* – 1995. – Vol. 132, N. 5. – P. 546–549.

136. Bárcena, C. Mitohormesis, an antiaging paradigm / C. Bárcena, P. Mayoral, P. M. Quirós // *Int. Rev. Cell. Mol. Biol.* – 2018. – N. 340. – P. 35–77. – DOI 10.1016/bs.ircmb.2018.05.002.

137. Beatson, G. T. On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: suggestions for a new method of treatment, with illustrative cases / G. T. Beatson // *Trans. Med. Chir. Soc. Edinb.* – 1896. – N 15. – P. 153–179.

138. Bell, C. G. DNA methylation aging clocks: challenges and recommendations / C. G. Bell, R. Lowe, P. D. Adams [et al.] // *Genome Biol.* – 2019. – Vol. 20, N. 2. – P. 249. – DOI 10.1186/s13059-019-1824-y.

139. Bergh, J. J. Integrin alphaVbeta3 contains a cell surface receptor site for thyroid hormone that is linked to activation of mitogen-activated protein kinase and induction of angiogenesis / J. J. Bergh, H. Y. Lin, L. Lansing [et al.] // *Endocrinology.* – 2005. – Vol. 146, N 7. – P. 2864–2871. – DOI 10.1210/en.2005–0102.

140. Bezu, L. Immunological effects of epigenetic modifiers / L. Bezu, A. W. Chuang, P. Liu [et al.] // *Cancers: Basel.* – 2019. – Vol. 11, N. 12. – pii: E1911. – DOI 10.3390/cancers11121911.

141. Bilezikian, J. P. The influence of hyperthyroidism and hypothyroidism on alpha- and beta-adrenergic receptor systems and adrenergic responsiveness / J. P. Bilezikian, J. N. Loeb // *Endocr. Rev.* – 1983. – Vol. 4, N. 4. – P. 378–388.

142. Biondi, B. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction / B. Biondi, D. C. Cooper // *Endocr. Rev.* – 2008. – Vol. 29, N. 1. – P. 76–131. – DOI 10.1210/er.2006-0043

143. Bliziotis, I. A. Ovarian cancer and oral contraceptives / I. A. Bliziotis // *Lancet.* – 2008. – Vol. 371, N. 9625. – P. 1663. – DOI 10.1016/S0140-6736(08)60720-5.

144. Bobanga, I. D. Treatment of patients with Graves' disease and the appropriate extent of thyroidectomy / I. D. Bobanga, C. R. McHenry // *Best Pract. Res. Clin.*

Endocrinol. Metab. – 2019. – Vol. 33, N. 4. – P. 101319. – DOI 10.1016/j.beem.2019.101319.

145. Boison, D. Adenosine metabolism: emerging concepts for cancer therapy / D. Boison, G. G. Yegutkin // *Cancer Cell*. – 2019. – Vol. 36, N. 6. – P. 582–596. – DOI 10.1016/j.ccell.2019.10.007.

146. Bokhman, J. B. Relative risk of development and active detection of primary multiple endometrial, breast and ovarian cancer / J. B. Bokhman, S. J. Maximov // *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* – 1993. – Vol. 14, N. 2. – P. 114–118.

147. Boursi, B. Thyroid dysfunction, thyroid hormone replacement and colorectal cancer risk / B. Boursi, K. Haynes, R. Mamtani [et al.] // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2015. – N 107. – djv084. – DOI 10.1093/jnci/djv084.

148. Brandstetter, R. D. Multiple (five) primary malignancies in one patient / R. D. Brandstetter, R. T. Silver, T. K. Verma // *South Med. J.* – 1981. – Vol. 74, N. 5. – P. 641–642.

149. Brandt, F. Graves' disease and toxic nodular goiter are both associated with increased mortality but differ with respect to the cause of death: a Danish population-based register study / F. Brandt, M. Thvilum, D. Almind [et al.] // *Thyroid* – 2013. – Vol. 23, N. 4. – P. 408–413. – DOI 10.1089/thy.2012.0500.

150. Brandt, J. Thyroid-associated genetic polymorphisms in relation to breast cancer risk in the Malmö Diet and Cancer Study / J. Brandt, S. Borgquist, P. Almgren [et al.] // *Int. J. Cancer*. – 2018. – Vol. 142, N. 7. – P. 1309–1321. – DOI 10.1002/ijc.31156.

151. Brandt, J. Prospectively measured thyroid hormones and thyroid peroxidase antibodies in relation to risk of different breast cancer subgroups: a Malmö Diet and Cancer Study / J. Brandt, S. Borgquist, J. Manjer // *Cancer Causes Control*. – 2015. – Vol. 26, N. 8. – P. 1093–1104. – DOI 10.1007/s10552-015-0602-8.

152. Brinton, L. A. Relationship of thyroid disease and use of thyroid supplements to breast cancer risk / L. A. Brinton, D. A. Hoffman, R. Hoover, J. F. Fraumeni // *J. Chronic. Dis.* – 1984. – N. 37. – P. 877–893. – DOI 10.1016/0021-9681(84)90062-6.

153. Brinton, L. A. Relationships of uterine and ovarian tumors to pre-existing chronic conditions / L. A. Brinton, L. C. Sakoda, K. Frederiksen [et al.] // *Gynecol Oncol.* – 2007. – Vol. 107, N. 3. – P. 487–494. – DOI 10.1016/j.ygyno.2007.08.002.

154. Brown, R. L. Tyrosine kinase inhibitor-induced hypothyroidism: incidence, etiology, and management / R. L. Brown // *Target. Oncol.* – 2011. – Vol. 6, N. 4. – P. 217–226. – DOI 10.1007/s11523-011-0197-2.

155. Bunevicius, A. Low triiodothyronine syndrome as a predictor of poor outcomes in patients undergoing brain tumor surgery: a pilot study: clinical article / A. Bunevicius, V. Deltuva, S. Tamasauskas [et al.] // *J. Neurosurg.* – 2013. – Vol. 118, N. 6. – P. 1279–1287. – DOI 10.3171/2013.1.JNS121696.

156. Bunevicius, A. Preoperative low tri-iodothyronine concentration is associated with worse health status and shorter five year survival of primary brain tumor patients / A. Bunevicius, V. P. Deltuva, S. Tamasauskas [et al.] // *Oncotarget.* – 2017. – Vol. 8, N. 5. – P. 8648–8656. – DOI 10.18632/oncotarget.14376.

157. Burke, R. E. Nuclear thyroid hormone receptors in a human breast cancer cell line / R. E. Burke, W. L. McGuire // *Cancer Res.* – 1978. – N. 38 (11 Pt 1). – P. 3769–3773.

158. Canaris, G. J. The Colorado thyroid disease prevalence study / G. J. Canaris, N. R. Manowitz, G. Mayor, E. C. Ridgway // *Arch. Intern. Med.* – 2000. – Vol. 160, N. 4. – P. 526–534. – DOI 10.1001/archinte.160.4.526

159. Cao, J. Hypothyroidism as a potential biomarker of efficacy of famitinib, a novel VEGFR-2 inhibitor in metastatic breast cancer / J. Cao, J. Zhang, Z. Wang Z. [et al.] // *Cancer Chemother Pharmacol.* – 2014. – Vol. 74, N. 2. – P. 389–398. – DOI 10.1007/s00280-014-2505-x.

160. Carmona-Cortés, J. Effect of thyroid hormone-nitric oxide interaction on tumor growth, angiogenesis, and aminopeptidase activity in mice / J. Carmona-Cortés, I. Rodríguez-Gómez, R. Wangenstein [et al.] // *Tumour Biol.* – 2014. – Vol. 35, N. 6. – P. 5519–5526. – DOI 10.1007/s13277-014-1726-2.

161. Cayrol, F. Integrin $\alpha\beta 3$ acting as membrane receptor for thyroid hormones mediates angiogenesis in malignant T cells / F. Cayrol, M. C. Díaz Flaqué, T. Fernando [et

al.] // *Blood*. – 2015. – Vol. 125, N. 5. – P. 841–851. – DOI 10.1182/blood-2014-07-587337.

162. Cengiz, S. E. Nutritional and prognostic significance of sick euthyroid syndrome in non-small cell lung cancer patients / S. E. Cengiz, E. Cetinkaya, S. Altin [et al.] // *Intern. Med.* – 2008. – Vol. 47, N. 4. – P. 211–216. – DOI 10.2169/internalmedicine.47.0423.

163. Cestari, S. H. Influence of estradiol and triiodothyronine on breast cancer cell lines proliferation and expression of estrogen and thyroid hormone receptors / S. H. Cestari, N. B. Figueiredo, S. J. Conde [et al.] // *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* – 2009. – Vol. 53, N. 7. – P. 859–864. – DOI 10.1590/s0004-27302009000700010

164. Chan, Y. X. Higher thyrotropin concentration is associated with increased incidence of colorectal cancer in older men / Y. X. Chan, H. Alfonso, S. A. Chubb [et al.] // *Clin Endocrinol.* – 2017. – Vol. 86, N. 2. – P. 278–285. – DOI 10.1111/cen.13271.

165. Chan, Y. X. Lower TSH and higher free thyroxine predict incidence of prostate but not breast, colorectal or lung cancer / Y. X. Chan, M. W. Knuiman, M. L. Divitini [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* – 2017. – Vol. 177, N. 4. – P. 297–308. – DOI 10.1530/EJE-17-0197.

166. Chen, P. Higher dietary folate intake reduces the breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis / P. Chen, C. Li, X. Li [et al.] // *Br. J. Cancer.* – 2014. – Vol. 110, N. 9. – P. 2327–2338. – DOI 10.1038/bjc.2014.155.

167. Chen, R. N. Thyroid hormone promotes cell invasion through activation of furin expression in human hepatoma cell lines / R. N. Chen, Y. H. Huang, Y. C. Lin [et al.] // *Endocrinology.* – 2008. – Vol. 149, N. 8. – P. 3817–3831. – DOI 10.1210/en.2007-0989.

168. Cheng, S. Crk-like adapter protein regulates CCL19/CCR7-mediated epithelial-to-mesenchymal transition via ERK signaling pathway in epithelial ovarian carcinomas / S. Cheng, J. Guo, Q. Yang, X. Yang // *Med. Oncol.* – 2015. – Vol. 32, N. 3. – P. 47. – DOI 10.1007/s12032-015-0494-1.

169. Chi, H. C. Thyroid hormone receptor inhibits hepatoma cell migration through transcriptional activation of Dickkopf 4 / H. C. Chi, C. H. Liao, Y. H. Huang [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2013. – N. 439. – P. 60–65. – DOI 10.1016/j.bbrc.2013.08.028.

170. Chu, Y. D. A novel thyroid function index associated with opposite therapeutic outcomes in advanced hepatocellular carcinoma patients receiving chemotherapy or sorafenib / Y. D. Chu, K. H. Lin, Y. H. Huang [et al.] // *Asia Pac. J. Clin. Oncol.* – 2018. – Vol. 14, N. 7. – P. 1014–1019 DOI 10.1111/ajco.12983.

171. Chung I. H. Thyroid hormone-mediated regulation of lipocalin 2 through the Met/FAK pathway in liver cancer / I. H. Chung, C. Y. Chen, Y. H. Lin [et al.] // *Oncotarget.* – 2015. – Vol. 6, N. 17. – P. 15050–15064. – DOI 10.18632/oncotarget.3670.

172. Chung, I. H. ChIP-on-chip analysis of thyroid hormone-regulated genes and their physiological significance / I. H. Chung, H. Liu, Y. H. Lin [et al.] // *Oncotarget.* – 2016. – Vol. 7, N. 16. – P. 22448–22459. – DOI 10.18632/oncotarget.7988.

173. Cody, V. Molecular modeling of the thyroid hormone interactions with $\alpha\text{v}\beta\text{3}$ integrin / V. Cody, P. J. Davis, F. B. Davis // *Steroids.* – 2007. – Vol. 72, N. 2. – P. 165–170. – DOI 10.1016/j.steroids.2006.11.008

174. Cohen, K. Induction of myeloma cell death and DNA damage by tetrac, a thyroid hormone derivative / K. Cohen, U. Abadi, A. Hercbergs [et al.] // *Endocr Relat. Cancer.* – 2018. – Vol. 25, N. 1. – P. 21–34. – DOI 10.1530/ERC-17-0246.

175. Cohen, K. Thyroid hormone is a MAPK-dependent growth factor for human myeloma cells acting via $\alpha\text{v}\beta\text{3}$ integrin / K. Cohen, M. Ellis, S. Khoury [et al.] // *Mol Cancer. Res.* – 2011. – Vol. 9, N. 10. – P. 1385–1394. – DOI 10.1158/1541-7786.MCR-11-0187.

176. Cohen, K. Relevance of the thyroid hormones- $\alpha\text{v}\beta\text{3}$ pathway in primary myeloma bone marrow cells and to bortezomib action / K. Cohen, M. Ellis, E. Shinderman [et al.] // *Leuk Lymphoma.* – 2015. – Vol. 56, N. 4. – P. 1107–1114. – DOI 10.3109/10428194.2014.947612.

177. Cohen, K. Thyroid hormone regulates adhesion, migration and matrix metalloproteinase 9 activity via $\alpha\text{v}\beta\text{3}$ integrin in myeloma cells / K. Cohen, N. Flint, S. Shalev

[et al.] // *Oncotarget*. – 2014. – Vol. 5, N. 15. – P. 6312–6322. – DOI 10.18632/oncotarget.2205.

178. Conde, S. J. Tamoxifen inhibits transforming growth factor- α gene expression in human breast carcinoma samples treated with triiodothyronine / S. J. Conde, R. A. Luvizotto, M. T. SÍbio [et al.] // *J Endocrinol. Invest*. – 2008. – Vol. 31, N. 12. – P. 1047–1051. – DOI 10.1007/BF03345650.

179. Cornelli, U. Levothyroxine and lung cancer in females: the importance of oxidative stress / U. Cornelli, G. Belcaro, M. Recchia [et al.] // *Reprod. Bio. Endocrinol*. – 2013. – N. 11. – P. 75. – DOI 10.1186/1477-7827-11-75.

180. Cristofanilli, M. Thyroid hormone and breast carcinoma: primary hypothyroidism is associated with a reduced incidence of primary breast carcinoma / M. Cristofanilli, Y. Yamamura, S. W. Kau [et al.] // *Cancer*. – 2005. – Vol. 103, N. 6. – P. 1122–1128. – DOI 10.1002/cncr.20881.

181. Cuylen, S. Ki-67 acts as a biological surfactant to disperse mitotic chromosomes / S. Cuylen, C. Blaukopf, A. Z. Politi [et al.] // *Nature*. – 2016. – Vol. 535, N. 7611. – P. 308–312. – DOI 10.1038/nature18610.

182. Dai, Y1. Association of CXCR4, CCR7, VEGF-C and VEGF-D expression with lymph node metastasis in patients with cervical cancer / Y. Dai, R. Tong, H. Guo [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol*. – 2017. – N. 214. – P. 178–183. – DOI 10.1016/j.ejogrb.2017.04.043.

183. Dalamaga, M. Association of thyroid disease and thyroid autoimmunity with multiple myeloma risk: a case-control study / M. Dalamaga, K. Karmaniolas, E. Papadavid [et al.] // *Leuk. Lymphoma*. – 2008. – Vol. 49. N. 8. – P. 1545–1552. – DOI 10.1080/10428190802165946.

184. Dalamaga, M. Is thyroid autoimmunity a risk factor for developing primary myelodysplastic syndrome? / M. Dalamaga, A. Lekka, K. Karmaniolas [et al.] // *Cancer Causes Control*. – 2008. – Vol. 19, N. 4. – P. 371–378. – DOI 10.1007/s10552-007-9096-3.

185. Davis, F. B. Proangiogenic action of thyroid hormone is fibroblast growth factor-dependent and is initiated at the cell surface / F. B. Davis, S. A. Mousa, L. O'Connor

[et al.] // *Circ. Res.* – 2004. – N 94. – P. 1500–1506. – DOI 10.1161/01.RES.0000130784.90237.4a.

186. Davis, F. B. Acting via a cell surface receptor, thyroid hormone is a growth factor for glioma cells / F. B. Davis, H. Y. Tang, A. Shih [et al.] // *Cancer Res.* – 2006. – Vol. 66, N. 14. – P. 7270–7275. – DOI 10.1158/0008-5472.CAN-05-4365

187. Davis, P. J. Nongenomic actions of thyroid hormone / P. J. Davis, F. Goglia, J. L. Leonard // *Nat. Rev. Endocrinol.* – 2016. – Vol. 12, N. 2. – P. 111–121. – DOI 10.1038/nrendo.2015.205.

188. Davis, P. J. Molecular basis of nongenomic actions of thyroid hormone / P. J. Davis, J. L. Leonard, H. Y. Lin [et al.] // *Vitam. Horm.* – 2018. – N. 106. – P. 67–96. – DOI 10.1016/bs.vh.2017.06.001.

189. Davis, P. J. How thyroid hormone works depends upon cell type, receptor type, and hormone analogue: implications in cancer growth / P. J. Davis, H. Y. Lin, A. A. Herbergs [et al.] // *Discov. Med.* – 2019. – Vol. 27, N. 147. – P. 111–117.

190. Davis, P. J. New interfaces of thyroid hormone actions with blood coagulation and thrombosis / P. J. Davis, S. A. Mousa, G. P. Schechter // *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* – 2018. – Vol. 24, N. 7. – P. 1014–1019. – DOI 10.1177/1076029618774150.

191. De Batlle, J. Dietary folate intake and breast cancer risk: European prospective investigation into cancer and nutrition / J. De Batlle, P. Ferrari, V. Chajes [et al.] // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2014. – Vol. 107, N. 1. – P. 1367. – DOI 10.1093/jnci/dju367.

192. De Roux, N. A neomutation of the thyroid-stimulating hormone receptor in a severe neonatal hyperthyroidism / N. De Roux, M. Polak, J. Couet [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1996. – N 81. – P. 2023–2026.

193. De Vito, P. Thyroid hormones as modulators of immune activities at the cellular level / P. De Vito, S. Incerpi, J. Z. Pedersen [et al.] // *Thyroid.* – 2011. – Vol. 21, N 8. – P. 879–890. – DOI 10.1089/thy.2010.0429.

194. Delgado-González, E. Triiodothyronine attenuates prostate cancer progression mediated by β -adrenergic stimulation / E. Delgado-González, A. A. Sánchez-Tusie, G. Morales [et al.] // *Mol Med.* – 2016. – N. 22. – P. 1–11. – DOI 10.2119/molmed.2015.00047.

195. Delongchamps, N. B1. CXCR4 is highly expressed at the tumor front but not in the center of prostate cancers / N. B1. Delongchamps, F. Beuvon, J. R. Mathieu [et al.] // *World J. Urol.* – 2015. – Vol. 33, N. 2. – P. 281–287. – DOI 10.1007/s00345-014-1299-0

196. Dentice, M. Beta-Catenin regulates deiodinase levels and thyroid hormone signaling in colon cancer cells / M. Dentice, C. Luongo, R. Ambrosio [et al.] // *Gastroenterology.* – 2012. – Vol. 143, N. 4. – P. 1037–1047. – DOI 10.1053/j.gastro.2012.06. 042.

197. Derwahl, M. Nodular goiter and goiter nodules: where iodine deficiency falls short of explaining the facts / M. Derwahl, H. Studer // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* – 2001. – Vol. 109, N. 5. – P. 250–260. – DOI 10.1055/s-2001-16344

198. Desgrées du Loû, A. Health of immigrants: the epidemiological transition at the individual level / A. Desgrées du Loû // *Rev. Prat.* – 2019. – Vol. 69, N. 5. – P. 550–554.

199. Di Girolamo, D. Reciprocal interplay between thyroid hormone and microRNA-21 regulates hedgehog pathway-driven skin tumorigenesis / D. Di Girolamo, R. Ambrosio, M. A. De Stefano [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2016. – Vol. 126, N. 6. – P. 2308–2320. – DOI 10.1172/JCI84465.

200. Diao, X.-W. SDF-1/CXCR4 axis promotes prostate cancer cell invasion and bone metastasis through p38, NF- κ B and HIF-1 α pathways / X.-W. Diao, J.-Y. Feng, Q.-W. Wang [et al.] // *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* – 2016. – Vol. 9, N. 2. – P. 2706–2717.

201. Dinda, S. Estrogen-like effects of thyroid hormone on the regulation of tumor suppressor proteins, p53 and retinoblastoma, in breast cancer cells / S. Dinda, A. Sanchez, V. Moudgil // *Oncogene.* – 2002. – Vol. 21, N. 5. – P. 761–768. – DOI 10.1038/sj.onc.1205136.

202. Dişel, U. Prevalence of thyroid dysfunction in untreated cancer patients: a cross-sectional study / U. Dişel, A. Beşen, C. Karadeniz [et al.] // *Med. Oncol.* – 2012. – Vol. 29, N. 5. – P. 3608–3613. – DOI 10.1007/s12032-012-0254-4.

203. Ditsch, N. Thyroid function in breast cancer patients / N. Ditsch, S. Liebhardt, F. Von Koch [et al.] // *Anticancer. Res.* – 2010. – Vol. 30, N. 5. – P. 1713–1717.

204. Drui, D. Expert opinion on thyroid complications of new anti-cancer therapies : Tyrosine kinase inhibitors / D. Drui, F. Illouz, C. Do Cao, P. Caron // *Ann. Endocrinol. (Paris)*. – 2018. – Vol. 79, N. 5. – P. 569–573. – DOI 10.1016/j.ando.2018.07.003.
205. Dubnik, C. S. Inhibition of mammary-gland development and mammary-tumor formation in female C3H mice following ingestion of thiouracil / C. S. Dubnik, H. P. Morris, A. J. Dalton // *J. Natl. Cancer. Inst.* – 1950. – N. 10. – P. 815–841.
206. Dumont, J. E. Physiological and pathological regulation of thyroid cell proliferation and differentiation by thyrotropin and other factors / J. E. Dumont, F. Lamy, P. Roger [et al.] // *Physiol. Rev.* – 1992. – N. 72. – P. 667–697.
207. Dupont, W. P. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease / W. P. Dupont, D. L. Page // *N. Engl. J. Med.* – 1997. – Vol. 312, N. 3. – P. 146–451. – DOI 10.1056/NEJM198501173120303
208. Duprez, L. Germline mutations in the thyrotropin receptor gene cause non-autoimmune autosomal dominant hyperthyroidism / L. Duprez, J. Parma, J. Van Sande [et al.] // *Nat. Genet.* – 1994. – N 7. – N 396–401. – DOI 10.1038/ng0794-396
209. Dutheil, J. Y. Ancestral population genomics / J. Y. Dutheil, A. Hobolth // *Methods Mol Biol.* – 2019. – N. 1910. – P. 555–589. – DOI 10.1007/978-1-4939-9074-0_18.
210. Eckert, M. A. Proteomics reveals NNMT as a master metabolic regulator of cancer-associated fibroblasts / M. A. Eckert, F. Coscia, A. Chryplewicz [et al.] // *Nature*. – 2019. – Vol. 569, N. 7758. – P. 723–728. – DOI 10.1038/s41586-019-1173-8.
211. Ellerhorst, J. A. Autoimmunity and hypothyroidism in patients with uveal melanoma / J. A. Ellerhorst, C. D. Cooksley, E. A. Grimm // *Melanoma Res.* – 2001. – Vol. 11, N. 6. – P. 633–637. – DOI 10.1097/00008390-200112000-00010.
212. Fabian, I. D. Low thyroid hormone levels improve survival in murine model for ocular melanoma / I. D. Fabian, M. Rosner, I. Fabian [et al.] // *Oncotarget*. – 2015. – Vol. 6, N. 13. – P. 11038–11046. – DOI 10.18632/oncotarget.3566.
213. Fang, Y. Does thyroid dysfunction increase the risk of breast cancer? A systematic review and meta-analysis / Y. Fang, L. Yao, J. Sun [et al.] // *J. Endocrinol. Invest.* – 2017. – Vol. 40, N. 10. – P. 1035–1047. – DOI 10.1007/s40618-017-0679-x.

214. Fanidi, A. Circulating folate, vitamin B6, and methionine in relation to lung cancer risk in the lung cancer cohort consortium (LC3) / A. Fanidi, D. C. Muller, J. M. Yuan [et al.] // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2018. – Vol. 110, N. 1. – P. 57–67. – DOI 10.1093/jnci/djx119.

215. Ferreira, E. Ehrlich tumor as model to study artificial hyperthyroidism influence on breast cancer / E. Ferreira, A. E. da Silva, R. Serakides [et al.] // *Pathol. Res. Pract.* – 2007. – Vol. 203, N. 1. – P. 39–44. – DOI 10.1016/j.prp.2006.09.005.

216. Figueras, A. A role for CXCR4 in peritoneal and hematogenous ovarian cancer dissemination / A. Figueras, E. Alsina-Sanchís, Á. Lahiguera [et al.] // *Mol. Cancer. Ther.* – 2018. – Vol. 17, N. 2. – P. 532–543. – DOI 10.1158/1535-7163.MCT-17-0643

217. Flamini, M. I. Thyroid hormone controls breast cancer cell movement via integrin $\alpha V/\beta 3$ /SRC/FAK/PI3-kinases / M. I. Flamini, I. D. Uzair, G. E. Pennacchio [et al.] // *Horm. Cancer.* – 2017. – N 8. – P. 16–27.

218. Fleming, M. D. Coincident expression of the chemokine receptors CCR6 and CCR7 by pathologic Langerhans cells in Langerhans cell histiocytosis / M. D. Fleming, J. L. Pinkus, S. W. Alexander [et al.] // *Blood.* – 2003. – Vol. 101, N. 7. – P. 2473–2475. – DOI 10.1182/blood.V101.7.2473

219. Flynn, R. V. The Thyroid epidemiology, audit and research study: thyroid dysfunction in the general population / R. V. Flynn, T. M. MacDonald, A. D. Morris [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – Vol. 89, N. 1. – P. 3879–3884. – DOI 10.1210/jc.2003-032089

220. Franceschi, S. Breast cancer risk and history of selected medical conditions linked with female hormones / S. Franceschi, C. la Vecchia, E. Negri [et al.] // *Eur. J. Cancer.* – 1990. – Vol. 26, N. 7. – P. 781–785. – DOI 10.1016/0277-5379(90)90151-I.

221. Franklyn, J. A. Thyrotoxicosis / J. A. Franklyn, K. Boelaert // *Lancet.* – 2012. – Vol. 379, N. 9821. – P. 1155–1166. – DOI 10.1016/S0140-6736(11)60782-4

222. Frau, C. Local hypothyroidism favors the progression of preneoplastic lesions to hepatocellular carcinoma in rats / C. Frau, R. Loi, A. Petrelli [et al.] // *Hepatology.* – 2015. – Vol. 61. – P. 249–59. – DOI 10.1002/hep.27399.

223. Freindorf, M. Combined QM/MM study of thyroid and steroid hormone analogue interactions with $\alpha\beta 3$ integrin / M. Freindorf, T. R. Furlani, J. Kong [et al.] // *J. Biomed. Biotechnol.* – 2012. – N. 2012. – P. 959057. – DOI 10.1155/2012/959057.

224. Frick, L. R. Involvement of thyroid hormones in the alterations of T-cell immunity and tumor progression induced by chronic stress / L. R. Frick, M. Rapanelli, U. A. Bussmann [et al.] // *Biol Psychiatry.* – 2009. – N 65. – P. 935–42. – DOI 10.1016/j.biopsych.2008.12.013.

225. Friebel, T. M. Modifiers of cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: systematic review and meta-analysis / T. M. Friebel, S. M. Domchek, T. R. Rebbeck // *J. Natl. Cancer. Inst.* – 2014. – Vol. 106, N. 8. – dju091. – DOI 10.1093/jnci/dju091

226. Friedman, G. D. Re: a case-control study of levothyroxine and the risk of colorectal cancer / G. D. Friedman, J. S. Schwalbe, L. A. Habel // *J. Natl. Cancer. Inst.* – 2011. – Vol. 103, N. 21. – P. 1637–1639. – DOI 10.1093/jnci/djr374.

227. Gao, R. Low T3 syndrome as a predictor of poor prognosis in chronic lymphocytic leukemia / R. Gao, R. Z. Chen, Y. Xia [et al.] // *Int J Cancer.* – 2018. – Vol. 143. – P. 466–477. – DOI 10.1002/ijc.31327.

228. Gao, R. Low T3 syndrome is a strong prognostic predictor in diffuse large B cell lymphoma / R. Gao, J. H. Liang, L. Wang [et al.] // *Br. J. Haematol.* – 2017. – Vol. 177. – P. 95–105. – DOI 10.1111/bjh.14528.

229. García-Silva, S. The thyroid hormone receptor is a suppressor of ras-mediated transcription, proliferation, and transformation / S. García-Silva, A. Aranda // *Mol. Cell. Biol.* – 2004. – Vol. 24, N. 17. – P. 7514–7523. – DOI 10.1128/MCB.24.17.7514-7523.2004

230. Garcia-Solis, P. 5'Deiodinase in two breast cancer cell lines: effect of triiodothyronine, isoproterenol and retinoids / P. Garcia-Solis, C. Aceves // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 2003. – Vol. 201, N. 1–2. – P. 25–31. – DOI 10.1016/S0303-7207(03)00007-8

231. Ghalaut, V. S. Association of insulin like growth factor-1 (IGF-1) and thyroid hormones in patients of acute leukemia / V. S. Ghalaut, S. Yadav, P. S. Ghalaut [et al.] // *Clin. Lab.* – 2012. – Vol. 58, N. 3-4. – P. 227–231.

232. Glinskii, A. B. Modification of survival pathway gene expression in human breast cancer cells by tetraiodothyroacetic acid (tetrac) / A. B. Glinskii, G. V. Glinsky, H. Y. Lin [et al.] // *Cell Cycle*. – 2009. – Vol. 8, N. 21. – P. 3562–3570. – DOI 10.4161/cc.8.21.9963

233. Gloushankova, N. A. Cadherin-mediated cell-cell interactions in normal and cancer cells / N. A. Gloushankova, S. N. Rubtsova, I. Y. Zhitnyak // *Tissue Barriers*. – 2017. – Vol. 5, N. 3. – P. e1356900. – DOI 10.1080/21688370.2017.1356900

234. Gnoni, G. V. 3,5,3'triiodo-L-thyronine induces SREBP-1 expression by non-genomic actions in human HEP G2 cells / G. V. Gnoni, A. Rochira, A. Leone [et al.] // *J Cell Physiol*. – 2012. – Vol. 227, N. 6. – P. 2388–2397. – DOI 10.1002/jcp.22974.

235. Goemann, I. M. Role of thyroid hormones in the neoplastic process: an overview / I. M. Goemann, M. Romitti, E. L. S. Meyer [et al.] // *Endocr. Relat. Cancer*. – 2017. – Vol. 24, N. 11. – P. 367–385. – DOI 10.1530/ERC-17-0192.

236. Goldman, M. B. Cancer mortality in women with thyroid disease / M. B. Goldman, R. R. Monson, F. Maloof // *Cancer Res*. – 1990. – Vol. 50, N. 8. – P. 2283–2289.

237. Goldman, M. B. Benign thyroid diseases and the risk of death from breast cancer / M. B. Goldman, R. R. Monson, F. Maloof // *Oncology*. – 1992. – Vol. 49, N. 6. – P. 461–466. – DOI 10.1159/000227093.

238. Goldman, M. B. Cancer mortality in women with thyroid disease / M. B. Goldman, R. R. Monson, F. Maloof // *Cancer Res*. – 1990. – Vol. 50, N. 8. – P. 2283–2289.

239. Goldman, S. Triiodothyronine (T3) modulates hCG-regulated progesterone secretion, cAMP accumulation and DNA content in cultured human luteinized granulosa cells / S. Goldman, M. Dirnfeld, H. Abramovici, Z. Kraiem // *Mol. Cell Endocrinol*. – 1993. – Vol. 96. – N 1–2. – P. 125–131.

240. Gonzalez, H. E. Altered chemokine receptor expression in papillary thyroid cancer / H. E. Gonzalez, A. Leiva, H. Tobar [et al.] // *Thyroid*. – 2009. – Vol. 19, N. 9. – P. 957–965. – DOI 10.1089/thy.2008.0432.

241. Goodman, A. D. Effects of hypothyroidism on the induction and growth of mammary cancer induced by 7,12-dimethylbenz(a)anthracene in the rat / A. D. Goodman, S. J. Hoekstra, P. S. Marsh // *Cancer Res*. – 1980. – N. 40. – P. 2336–2342.

242. Greenop, K. R. Childhood folate, B6, B12, and food group intake and the risk of childhood brain tumors: results from an Australian case-control study / K. R. Greenop, M. Miller, H. D. Bailey [et al.] // *Cancer Causes Control*. – 2015. – Vol. 26, N. 6. – P. 871–879. – DOI 10.1007/s10552-015-0562-z.

243. Günther, K. Prediction of lymph node metastasis in colorectal carcinoma by expression of chemokine receptor CCR7 / K. Günther, J. Leier, G. Henning [et al.] // *Int. J. Cancer*. – 2005. – Vol. 116, N. 5. – P. 726–33. – DOI 10.1002/ijc.21123

244. Hall, L. C. Effects of thyroid hormones on human breast cancer cell proliferation / L. C. Hall, E. P. Salazar, S. R. Kane, N. Liu // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* – 2008. – Vol. 109, N. 1-2. – P. 57–66. – DOI 10.1016/j.jsbmb.2007.12.008.

245. Hamanishi, J. PD-1/PD-L1 blockade in cancer treatment : perspectives and issues / J. Hamanishi, M. Mandai, N. Matsumura [et al.] // *Int. J. Clin. Oncol.* – 2016. – Vol. 21, N. 3. – P. 462–473. – DOI 10.1007/s10147-016-0959-z.

246. Hanahan, D. Hallmarks of cancer: the next generation / D. Hanahan, R. A. Weinberg // *Cell*. – 2011. – Vol. 144, N. 5. – P. 646–674. – DOI 10.1016/j.cell.2011.02.013.

247. Hardefeldt, P. J. Benign thyroid disease is associated with breast cancer: a meta-analysis / P. J. Hardefeldt, G. D. Eslick, S. Edirimanne // *Breast. Cancer. Res. Treat.* – 2012. – Vol. 133, N. 3. – P. 1169–1177. – DOI 10.1007/s10549-012-2019-3.

248. Hassan, M. M. Association between hypothyroidism and hepatocellular carcinoma: a case-control study in the United States / M. M. Hassan, A. Kaseb, D. Li [et al.] // *Hepatology*. – 2009. – Vol. 49, N. 5. – P. 1563–1570. – DOI 10.1002/hep.22793.

249. Hatsuta, M. Effect of thyroid hormone on CYP19 expression in ovarian granulosa cells from gonadotropintreated immature rats / M. Hatsuta, K. Tamura, Y. Shimizu [et al.] // *J. Pharmacol. Sci.* – 2004. – Vol. 94, N. 4. – P. 420–425. – DOI 10.1254/jphs.94.420

250. Havrilesky, L. J. Oral contraceptive use for the primary prevention of ovarian cancer / L. J. Havrilesky, J. M. Gierisch, P. G. Moorman [et al.] // *Evid. Rep. Technol. Assess. (Full Rep)*. – 2013. – Vol. 212, N. 2. – P. 139–147. – DOI 10.1097/AOG.0b013e318291c235

251. Hellevik, A. I. Thyroid function and cancer risk : a prospective population study / A. I. Hellevik, B. O. Asvold, T. Bjørø [et al.] // *Cancer Epidemiol. Biomarkers. Prev.* – 2009. – Vol. 18, N. 2. – P. 570–574. – DOI 10.1158/1055-9965.EPI-08-0911.

252. Hellevik, A. I. Thyroid function and cancer risk: a prospective population study / A. I. Hellevik, B. O. Asvold, T. Bjørø [et al.] // *Cancer Epidemiol. Biomarkers. Prev.* – 2009. – Vol. 18, N. 2. – P. 570–574. – DOI 10.1158/1055-9965.EPI-08-0911.

253. Hercbergs, A. Medically induced euthyroid hypothyroxinemia may extend survival in compassionate need cancer patients: an observational study / A. Hercbergs, R. E. Johnson, O. Ashur-Fabian [et al.] // *Oncologist.* – 2015. – Vol. 20, N. 1. – P. 72–76. – DOI 10.1634/theoncologist.2014-0308.

254. Hercbergs, A. Spontaneous remission of metastatic lung cancer following myxedema coma-an apoptosis-related phenomenon? / A. Hercbergs, J. T. Leith // *J. Natl. Cancer. Inst.* – 1993. – Vol. 85, N. 16. – P. 1342–1343. – DOI 10.1093/jnci/85.16.1342

255. Hercbergs, A. Thyroid hormones and lung cancer: primary hypothyroidism is prognostically significant for survival in lung cancer / A. Hercbergs, J. Mason, C. Reddy, P. Elson // *Cancer Res.* – 2004. – Vol. 64, N. 7. – P. 1024.

256. Hercbergs, A. Nonthyroidal illness syndrome and thyroid hormone actions at integrin $\alpha v \beta 3$ / A. Hercbergs, S. A. Mousa, P. J. Davis // *J Clin. Endocrinol. Metab.* – 2018. – N 103. – P. 1291–1295. – DOI 10.1210/jc.2017-01939.

257. Hercbergs, A. High tumor response rate to radiation therapy in biochemically hypothyroid patients / A. Hercbergs // *Proc. Am. Assoc. Cancer. Res.* – 1997. – N 248. – P. 1667.

258. Hercbergs, A. Propylthiouracil-induced chemical hypothyroidism with high-dose tamoxifen prolongs survival in recurrent high grade glioma: a phase I/II study / A. Hercbergs, L. K. Goyal, J. H. Suh [et al.] // *Anticancer Res.* – 2003. – N 23. – P. 617–626.

259. Hercbergs, A. H. Thyroid hormones and cancer: clinical studies of hypothyroidism in oncology / A. H. Hercbergs, O. Ashur-Fabian, D. Garfield // *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* – 2010. – N 17. – P. 432–436.

260. Hetzel, B. S. A review of experimental studies of iodine deficiency during fetal development / B. S. Hetzel, M. T. Mano // *J. Nutr.* – 1989. – Vol. 119, N. 2. – P. 145–151.

261. Hoffman, D. A. Breast cancer in hypothyroid women using thyroid supplements / D. A. Hoffman, W. M. McConahey, L. A. Brinton, J. F. Fraumeni Jr. // *JAMA* – 1984. – Vol. 251, N. 5. – P. 616–619. – DOI 10.1001/jama.1984.03340290030015

262. Hollowell, J. G. Serum TSH, T4, and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) / J. G. Hollowell, N. W. Staehling, W. D. Flanders [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2002. – Vol. 87, N. 2. – P. 489–499. – DOI 10.1210/jcem.87.2.8182

263. Holzapfel, H. P. Expression of G(alpha)(s) proteins and TSH receptor signalling in hyperfunctioning thyroid nodules with TSH receptor mutations / H. P. Holzapfel, B. Bergner, P. Wonerow [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* – 2002. – Vol. 147, N. 1. – P. 109–116. – DOI 10.1530/eje.0.1470109

264. Horacek, J. Prothrombotic changes due to an increase in thyroid hormone levels / J. Horacek, J. Maly, I. Sviliias [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* – 2015. – Vol. 172, N. 5. – P. 537–542. – DOI 10.1530/EJE-14-0801.

265. Hovens, G. C. Induction of stimulating thyrotropin receptor antibodies after radioiodine therapy for toxic multinodular goitre and Graves' disease measured with a novel bioassay / G. C. Hovens, K. A. Heemstra, A. M. Buiting [et al.] // *Nucl. Med. Commun.* – 2007. – Vol. 28, N. 2. – P. 123–127. – DOI 10.1097/MNM.0b013e328013eabd

266. Hrycek, A. Thyroid hormone and insulin-like growth factor-I in patients with multiple myeloma treated with melphalan and prednisone / A. Hrycek, A. Gruszka // *Arch Med Res.* – 2006. – Vol. 37, N. 1. – P. 74–78. – DOI 10.1016/j.arcmed.2005.04.015.

267. Hsieh, M. T. Crosstalk between integrin $\alpha v \beta 3$ and ER α contributes to thyroid hormone-induced proliferation of ovarian cancer cells / M. T. Hsieh, L. M. Wang, C. A. Changou [et al.] // *Oncotarget.* – 2017. – Vol. 8, N. 15. – P. 24237–24249. – DOI 10.18632/oncotarget.10757.

268. Hu, S. C.-S. CCR7 expression correlates with subcutaneous involvement in mycosis fungoides skin lesions and promotes migration of mycosis fungoides cells (MyLa) through mTOR activation / S. C.-S. Hu, C. L. Lin, C.-H. Hong [et al.] // *Journal of dermatological science*. – 2014. – Vol. 74, N. 1. – P. 31–38. – DOI 10.1016/j.jdermsci.2013.12.003.

269. Huang, J. Implication from thyroid function decreasing during chemotherapy in breast cancer patients: chemosensitization role of triiodothyronine / J. Huang, L. Jin, G. Ji [et al.] // *BMC Cancer*. – 2013. – Vol. 13. – P. 334. – DOI 10.1186/1471-2407-13-334.

270. Humphrey, L. J. The relationship of breast disease to thyroid disease / L. J. Humphrey, M. Swedlow // *Cancer*. – 1964. – Vol. 17. – P. 1170–1173.

271. Iishi, H. Enhancement by thyroxine of experimental carcinogenesis induced in rat colon by azoxymethane / H. Iishi, M. Tatsuta, M. Baba [et al.] // *Int. J. Cancer*. – 1992. – Vol. 50, N. 6. – P. 974–976. – DOI 10.1002/ijc.2910500625.

272. Iishi, H. Enhancement by thyroxine of gastric carcinogenesis induced by N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine in Wistar rats / H. Iishi, M. Tatsuta, M. Baba [et al.] // *Br. J. Cancer*. – 1993. – Vol. 68, N. 3. – P. 515–518. – DOI 10.1038/bjc.1993.378.

273. Ittermann, T. Decreased serum TSH levels are not associated with mortality in the adult northeast German population / T. Ittermann, R. Haring, S. Sauer [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* – 2010. – Vol. 162, N. 3. – P. 579–585. – DOI 10.1530/EJE-09-0566.

274. Jacobs, E. J. Hormone replacement therapy and colon cancer among members of a health maintenance organization / E. J. Jacobs, E. White, N. S. Weiss [et al.] // *Epidemiology*. – 1999. – Vol. 10, N. 4. – P. 445–451. – DOI 10.1097/00001648-199907000-00015

275. Jannin, A. Tyrosine kinase inhibitors and immune checkpoint inhibitors-induced thyroid disorders / A. Jannin, N. Penel, M. Ladsous [et al.] // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* – 2019. – Vol. 141. – P. 23–35. – DOI 10.1016/j.critrevonc.2019.05.015.

276. Janssens, R. Pathological roles of the homeostatic chemokine CXCL12 / R. Janssens, S. Struyf, P. Proost // *Cytokine Growth Factor Rev.* – 2018. – Vol. 44. – P. 51–68. – DOI 10.1016/j.cytogfr.2018.10.004.

277. Ji, R. C. Lymph nodes and cancer metastasis : new perspectives on the role of intranodal lymphatic sinuses / R. C. Ji // *Int. J. Mol. Sci.* – 2016. – Vol. 18, N. 4. – pii: E51. – DOI 10.3390/ijms18010051.

278. Joshi, M. N. Immune checkpoint inhibitor-related hypophysitis and endocrine dysfunction: clinical review / M. N. Joshi, B. C. Whitelaw, M. T. Palomar [et al.] // *Clin. Endocrinol.* – Oxf. – 2016. – Vol. 85, N. 3. – P. 331–339. – DOI 10.1111/cen.13063.

279. Journy, N. M. Y. Hyperthyroidism, hypothyroidism, and cause-specific mortality in a large cohort of women / N. M. Y. Journy, M. O. Bernier, M. M. Doody [et al.] // *Thyroid.* – 2017. – Vol. 27, N. 8. – P. 1001–1010. – DOI 10.1089/thy.2017.0063.

280. Jull, J. W. Influence of hyperthyroidism and of thyroidectomy on induced mammary cancer / J. W. Jull, C. Huggins // *Nature.* – 1960. – Vol. 188. – P. 73. – DOI 10.1038/188073a0.

281. Kaifi, J. T. Tumor-cell homing to lymph nodes and bone marrow and CXCR4 expression in esophageal cancer / J. T. Kaifi, E. F. Yekebas, P. Schurr [et al.] // *J. Natl. Cancer. Inst.* – 2005. – Vol. 97, N. 24. – P. 1840–1847. – DOI 10.1093/jnci/dji431

282. Kalache, A. Thyroid disease and breast cancer: findings in a large case-control study / A. Kalache, M. P. Vessey, K. McPherson / A. Kalache // *Br. J. Surg.* – 1982. – Vol. 69, N. 7. – P. 434–435.

283. Kang, J. H. A large cohort study of hypothyroidism and hyperthyroidism in relation to gynecologic cancers / J. H. Kang, A. S. Kueck, R. Stevens [et al.] // *Obstet Gynecol Int.* – 2013. – Vol. 2013 – P. 743721. – DOI 10.1155/2013/743721.

284. Kapdi, C. C. Breast cancer. Relationship to thyroid supplements for hypothyroidism / C. C. Kapdi, J. N. Wolfe // *JAMA.* – 1976. – Vol. 236, N. 10. – P. 1124–1127. – DOI 10.1001/jama.1976.03270110022020

285. Kasagi, K. Thyroid function in Japanese adults as assessed by a general health checkup system in relation with thyroid-related antibodies and other clinical parameters / K. Kasagi, N. Takahashi, G. Inoue [et al.] // *Thyroid.* – 2009. – Vol. 19, N. 9. – P. 937–944. – DOI 10.1089/thy.2009.0205

286. Kasprzak, A. Insulin-like growth factor (IGF) axis in cancerogenesis / A. Kasprzak, W. Kwasniewski, A. Adamek [et al.] // *Mutat. Res. Rev. Mutat. Res.* – 2017. – Vol. 772. – P. 78–104. – DOI 10.1016/j.mrrev.2016.08.007.

287. Kato, R. Drug metabolism under pathological and abnormal physiological states in animals and man / R. Kato // *Xenobiotica.* – 1977. – Vol. 7, N. 1–2. – P. 25–92.

288. Kawaguchi, N. Involvement of CXCR4 in normal and abnormal development / N. Kawaguchi, T. T. Zhang, T. Nakanishi // *Cells.* – 2019. – Vol. 8, N. 2. – pii: E185. – DOI 10.3390/cells8020185.

289. Kawahori, K. Mild maternal hypothyroxinemia during pregnancy induces persistent DNA hypermethylation in the hippocampal brain-derived neurotrophic factor gene in mouse offspring / K. Kawahori, K. Hashimoto, X. Yuan [et al.] // *Thyroid.* – 2018. – Vol. 28, N. 3. – P. 395–406. – DOI 10.1089/thy.2017.0331.

290. Khan, S. R. Thyroid function and cancer risk: the rotterdam study / S. R. Khan, L. Chaker, R. Ruiter [et al.] // *J. Clin. Endocrinol Metab.* – 2016. – Vol. 101, N. 12. – P. 5030–5036. – DOI 10.1210/jc.2016-2104.

291. Khaustova, N. A. Selectin-independent adhesion during ovarian cancer metastasis / N. A. Khaustova, D. V. Maltseva, R. Rodin [et al.] // *Biochimie.* – 2017. – Vol. 142. – P. 197–206.

292. Kim, Y. A. Prevalence and risk factors of subclinical thyroid disease / Y. A. Kim, Y. J. Park // *Endocrinol. Metab. (Seoul).* – 2014. – Vol. 29, N. 1. – P. 20–29. – DOI 10.3803/EnM.2014.29.1.20.

293. Kinoshita, S. Effects of experimental hyper- and hypothyroidism on natural defense activities against Lewis lung carcinoma and its spontaneous pulmonary metastases in C57BL/6 mice / S. Kinoshita, S. Sone, T. Sone [et al.] // *Tokushima J. Exp. Med.* – 1991. – Vol. 38, N. 1-2. – P. 25–35.

294. Knudsen, N. The prevalence of thyroid dysfunction in a population with borderline iodine deficiency / N. Knudsen, T. Jørgensen, S. Rasmussen [et al.] // *Clin. Endocrinol. (Oxf.).* – 1999. – Vol. 51, N. 3. – P. 361–367. – DOI 10.1046/j.1365-2265.1999.00816.x

295. Ko, A. H. Pancreatic cancer and medical history in a population-based case-control study in the San Francisco Bay Area, California / A. H. Ko, F. Wang, E. A. Holly // *Cancer Causes Control*. – 2007. – Vol. 18, N. 8. – P. 809–819. – DOI 10.1007/s10552-007-9024-6

296. Ko, A. H. Expanding options for pancreatic cancer... so where do we go from here? / A. H. Ko // *Oncology: Williston Park*. – 2014. – Vol. 28, N. 1. – P. 5.

297. Kodama, J. Expression of the CXCR4 and CCR7 chemokine receptors in human endometrial cancer / J. Kodama, N. Seki, T. Kusumoto, Y. Hiramatsu // *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* – 2006. – Vol. 28, N. 5. – P. 370–375.

298. Konen, J. M. The Good, the Bad and the Unknown of CD38 in the metabolic microenvironment and immune cell functionality of solid tumors / J. M. Konen, J. J. Fradette, D. L. Gibbon // *Cells*. – 2019. – Vol. 9, N. 2. – pii: E52. – DOI 10.3390/cells9010052.

299. Kopp, P. Brief report: congenital hyperthyroidism caused by a mutation in the thyrotropin-receptor gene / P. Kopp, J. van Sande, J. Parma [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1995. – Vol. 332 N. 3. – P. 150–154. – DOI 10.1056/NEJM199501193320304

300. Kopp, P. The TSH receptor and its role in thyroid disease / P. Kopp // *Cell Mol. Life Sci.* – 2001. – Vol. 58, N. 9. – P. 1301–1322. 10.1007/pl00000941

301. Kowalewski, A. Emerging strategies in BRCA-positive pancreatic cancer / A. Kowalewski, Ł. Szyłberg, M. Saganek [et al.] // *J. Cancer. Res. Clin. Oncol.* – 2018. – Vol. 144, N. 8. – P. 1503–1507. – DOI 10.1007/s00432-018-2666-9.

302. Krohn, K. Somatic mutations in thyroid nodular disease / K. Krohn, R. Paschke // *Mol. Genet. Metab.* – 2002. – Vol. 75, N. 3. – P. 202–208. – DOI 10.1006/mgme.2001.3290

303. Kuijpers, J. L. Hypothyroidism might be related to breast cancer in post-menopausal women / J. L. Kuijpers, I. Nyklíček, M. W. Louwman [et al.] // *Thyroid*. – 2005. – Vol. 15, N. 11. – P. 1253–1259. – DOI 10.1089/thy.2005.15.1253.

304. Kumar, M. S. Enhancing effect of thyroxine on tumor growth and metastases in syngeneic mouse tumor systems / M. S. Kumar, T. Chiang, S. D. Deodhar // *Cancer Res.* – 1979. – Vol. 39, N. 9. – P. 3515–3518.

305. Kust, D. Hypothyroidism as a predictive clinical marker of better treatment response to sunitinib therapy / D. Kust, M. Prpić, J. Murgić [et al.] // *Anticancer Res.* – 2014. – Vol. 34, N. 6. – P. 3177–3184.

306. La Cour, J. L. Radioiodine therapy increases the risk of cerebrovascular events in hyperthyroid and euthyroid patients / J. L. La Cour, L. T. Jensen, A. Vej-Hansen [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* – 2015. – Vol. 172, N. 6. – P. 771–778. – DOI 10.1530/EJE-14-1105.

307. Lagergren, K. Hormone replacement therapy and oral contraceptives and risk of oesophageal adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis / K. Lagergren, J. Lagergren, N. Brusselaers // *Int. J. Cancer.* – 2014. – Vol. 135, N. 9. – P. 2183–2190. – DOI 10.1002/ijc.28869.

308. Lala, P. K. Roles of prostaglandins in tumor-associated lymphangiogenesis with special reference to breast cancer / P. K. Lala, P. Nandi, M. Majumder // *Cancer Metastasis. Rev.* – 2018. – Vol. 37, N. 2–3. – P. 369–384. – DOI 10.1007/s10555-018-9734-0

309. Laurberg, P. Environmental iodine intake affects the type of nonmalignant thyroid disease / P. Laurberg, I. Bülow Pedersen, N. Knudsen [et al.] // *Thyroid.* – 2001. – Vol. 11, N. 5. – P. 457–469. – DOI 10.1089/105072501300176417

310. Lechner, M. G. Hypothyroidism during tyrosine kinase inhibitor therapy is associated with longer survival in patients with advanced nonthyroidal cancers / M. G. Lechner, C. M. Vyas, O. R. Hamnvik [et al.] // *Thyroid.* – 2018. – Vol. 28, N. 4. – P. 445–453. – DOI 10.1089/thy.2017.0587.

311. Lechner, M. G. Risk factors for new hypothyroidism during tyrosine kinase inhibitor therapy in advanced nonthyroidal cancer patients / M. G. Lechner, C. M. Vyas, O. R. Hamnvik [et al.] // *Thyroid.* – 2018. – Vol. 28, N. 4. – P. 437–444. – DOI 10.1089/thy.2017.0579.

312. Lechner, M. G. Hypothyroidism during tyrosine kinase inhibitor therapy is associated with longer survival in patients with advanced nonthyroidal cancers. *Thyroid* / M. G. Lechner, C. M. Vyas, O. R. Hamnvik [et al.] // 2018. – Vol. 28, N. 4. – P. 445–453. – DOI 10.1089/thy.2017.0587.

313. Lee, J. E. Folate intake and risk of colorectal cancer and adenoma: modification by time / J. E. Lee, W. C. Willett, C. S. Fuchs [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2011. – Vol. 93, N. 4. – P. 817–825. – DOI 10.3945/ajcn.110.007781.

314. Lee, Y. S. The combination of tetraiodothyroacetic acid and cetuximab inhibits cell proliferation in colorectal cancers with different K-ras status / Y. S. Lee, Y. T. Chin, Y. S. H. Yang [et al.] // *Steroids.* – 2016. – N 111. – P. 63–70. – DOI 10.1016/j.steroids.2016.03.006.

315. Leese, G. P. Increasing prevalence and incidence of thyroid disease in Tayside, Scotland: The Thyroid Epidemiology, Audit and Research Study (TEARS) / G. P. Leese, R. V. Flynn, R. T. Jung [et al.] // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. – 2008. – Vol. 68, N. 2. – P. 311–316. – DOI 10.1111/j.1365-2265.2007.03051.x

316. Lefebvre, O. Access to rights, access to care: what obstacles for migrants? / O. Lefebvre, D. Maille // *Rev. Prat.* – 2019. – Vol. 69, N. 5. – P. 567–574.

317. Lehrer, S. Association between serum triiodothyronine (T3) level and risk of disease recurrence in men with localized prostate cancer / S. Lehrer, E. J. Diamond, A. M. Bajwa [et al.] // *Prostate Cancer Prostatic. Dis.* – 2001. – Vol. 4, N. 4. – P. 232–234. – DOI 10.1038/sj.pcan.4500542.

318. Lehrer, S. Serum triiodothyronine is increased in men with prostate cancer and benign prostatic hyperplasia / Lehrer, E. J. Diamond, N. N. Stone [et al.] // *J. Urol.* – 2002. – Vol. 168, N. 6. – P. 2431–2433. – DOI 10.1016/S0022-5347(05)64161-4.

319. Leith, J. T. Radioresistance of cancer cells, integrin $\alpha v \beta 3$ and thyroid hormone / J. T. Leith, S. A. Mousa, A. Hercbergs [et al.] // *Oncotarget.* – 2018. – Vol. 9, N. 97. – P. 37069–37075. – DOI 10.18632/oncotarget.26434.

320. Leone, R. D. Targeting adenosine for cancer immunotherapy / R. D. Leone, L. A. Emens // *J. Immunother. Cancer.* – 2018. – Vol. 6, N. 1. – N 57. – DOI 10.1186/s40425-018-0360-8.

321. Liao, C. H. Dickkopf 4 positively regulated by the thyroid hormone receptor suppresses cell invasion in human hepatoma cells / C. H. Liao, C. T. Yeh, Y. H. Huang [et al.] // *Hepatology.* – 2012. – Vol. 55. – P. 910–920. – DOI 10.1002/hep.24740.

322. Liao, Y.-X. AMD3100 reduces CXCR4-mediated survival and metastasis of osteosarcoma by inhibiting JNK and Akt, but not p38 or Erk1/2, pathways in in vitro and mouse experiments / Y.-X. Liao, Z.-Z. Fu, C.-H. Zhou [et al.] // *Oncol. Rep.* – 2015. – Vol. 34, N. 1. – P. 33–42. – DOI 10.3892/or.2015.3992.

323. Liappas, A. Cell-type-dependent thyroid hormone effects on glioma tumor cell lines / A. Liappas, L. Alexandros, I. Mourouzis [et al.] // *J. Thyroid. Res.* – 2011. – Vol. 2011. – P. 856050. – DOI 10.4061/2011/856050.

324. Lin, H. Y. Actions of L-thyroxine and nano-diamino-tetrac (Nanotetrac) on PD-L1 in cancer cells / H. Y. Lin, Y. T. Chin, A. W. Nana [et al.] // *Steroids.* – 2016. – Vol. 114. – P. 59–67. – DOI 10.1016/j.steroids.2016.05.006.

325. Lin, H. Y. Thyroid hormone induces activation of mitogen-activated protein kinase in cultured cells / H. Y. Lin, F. B. Davis, J. K. Gordinier [et al.] // *Am. J. Physiol.* – 1999. – Vol. 276 (5 Pt 1). – P. 1014–1024. – DOI 10.1152/ajpcell.1999.276.5.C1014.

326. Lin, H. Y. Thyroid hormone promotes the phosphorylation of STAT3 and potentiates the action of epidermal growth factor in cultured cells / H. Y. Lin, A. Shih, F. B. Davis, P. J. Davis // *Biochem. J.* – 1999. – Vol. 338 (Pt 2). – P. 427–432.

327. Lin, H. Y. Nuclear monomeric integrin αv in cancer cells is a coactivator regulated by thyroid hormone / H. Y. Lin, Y. F. Su, M. T. Hsieh [et al.] // *FASEB. J.* – 2013. – Vol. 27, N. 8. – P. 3209–3216. – DOI 10.1096/fj.12-227132.

328. Lin, H. Y. L-Thyroxine vs. 3,5,3'-triiodo-L-thyronine and cell proliferation : activation of mitogen-activated protein kinase and phosphatidylinositol 3-kinase / H. Y. Lin, M. Sun, H. Y. Tang [et al.] // *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* – 2009. – Vol. 296, N. 5. – P. 980–991. – DOI 10.1152/ajpcell.00305.2008.

329. Lin, H. Y. Thyroid hormone is a MAPK-dependent growth factor for thyroid cancer cells and is anti-apoptotic / H. Y. Lin, H. Y. Tang, A. Shih [et al.] // *Steroids.* – 2007. – Vol. 72, N. 2. – P. 180–187. – DOI 10.1016/j.steroids.2006.11.014.

330. Lin, H. Y. Thyroid hormone suppresses cell proliferation through endoglin-mediated promotion of p21 stability / H. Y. Lin, Y. H. Huang, M. H. Wu [et al.] // *Oncogene.* – 2013. – Vol. 32, N. 33. – P. 3904–3914. – DOI 10.1038/onc.2013.5.

331. Linetsky, E. Time to tumor progression (TTP) and quality of life (QOL) following propylthiouracil induction of chemical hypothyroidism in failed malignant gliomas / E. Linetsky, A. A. Hercbergs, S. Dotan [et al.] // Abstracts from the world federation of neuro-oncology second quadrennial meeting and the sixth meeting of the european association for neuro-oncology. – Edinburgh, U.K., 2005. – P. 318.

332. Little, A. G. Local regulation of thyroid hormone signaling / A. G. Little // *Vitam Horm.* – 2018. – Vol. 106. – P. 1–17. – DOI 10.1016/bs.vh.2017.06.004.

333. Liu, L. Atrial sympathetic remodeling in experimental hyperthyroidism and hypothyroidism rats / L. Liu, F. Yun, H. Zhao [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2015. – Vol. 187. – P. 148–150. – DOI 10.1016/j.ijcard.2015.03.326

334. Liu, P. CXCL12/CXCR4 axis induces proliferation and invasion in human endometrial cancer / P. Liu, P. Long, Y. Huang [et al.] // *Am. J. Transl. Res.* – 2016. – Vol. 8, N. 4. – P. 1719–1729.

335. Liu, R. Mechanism of cancer cell adaptation to metabolic stress: proteomics identification of a novel thyroid hormone-mediated gastric carcinogenic signaling pathway / R. Liu, Z. Li, S. Bai [et al.] // *Mol. Cell. Proteomics.* – 2009. – Vol. 8, N. 1. – P. 70–85. – DOI 10.1074/mcp.M800195-MCP200.

336. Liu, Y. C. Molecular Functions of thyroid hormone signaling in regulation of cancer progression and anti-apoptosis / Y. C. Liu, C. T. Yeh, K. H. Lin // *Int. J. Mol. Sci.* – 2019. – Vol. 20, N. 20. – pii: E4986. – DOI 10.3390/ijms20204986.

337. López-Fontana, C. M. Experimental hypothyroidism increases apoptosis in dimethylbenzanthracene-induced mammary tumors / C. M. López-Fontana, C. V. Sasso, M. E. Maselli [et al.] // *Oncol Rep.* – 2013. – Vol. 30, N. 4. – P. 1651–1660. – DOI 10.3892/or.2013.2648.

338. Lu, C. Activation of tumor cell proliferation by thyroid hormone in a mouse model of follicular thyroid carcinoma / C. Lu, X. Zhu, M. C. Willingham, S. Y. Cheng // *Oncogene.* – 2012. – Vol. 31, N.16. – P. 2007–16. – DOI 10.1038/onc.2011.390.

339. Luongo, C. The sonic hedgehog-induced type 3 deiodinase facilitates tumorigenesis of basal cell carcinoma by reducing Gli2 inactivation / C. Luongo, R. Ambrosio,

S. Salzano [et al.] // *Endocrinology*. – 2014. – Vol. 155, N. 6. – P. 2077–2088. – DOI 10.1210/en.2013-2108.

340. Lyons, J. Two G protein oncogenes in human endocrine tumors / J. Lyons, C. A. Landis, G. Harsh [et al.] // *Science*. – 1990. – Vol. 249 (4969). – P. 655–659.

341. Lytton, S. D. Bioassays for TSH-receptor autoantibodies: an update / S. D. Lytton, G. J. Kahaly // *Autoimmun Rev*. – 2010. – Vol. 10, N. 2. – P. 116–122. – DOI 10.1016/j.autrev.2010.08.018.

342. Macejova, D. MNU-induced carcinogenesis of rat mammary gland: effect of thyroid hormone on expression of retinoic acid receptors in tumours of mammary gland / D. Macejova, Z. Radikova, L. Macho [et al.] // *Mol. Cell. Endocrinol*. – 2005. – Vol. 244, N. 1-2. – P. 47–56. – DOI 10.1016/j.mce.2005.01.014.

343. Maia, H. J. Non-contraceptive health benefits of oral contraceptives / H. J. Maia, J. Casoy // *Eur. J. Contracept. Reprod. Health. Care*. – 2008. – Vol. 13, N. 5. – P. 17–24. – DOI 10.1080/13625180701712745

344. Maisonneuve, P. Risk factors for pancreatic cancer: a summary review of meta-analytical studies / P. Maisonneuve, A. B. Lowenfels // *Int. J. Epidemiol*. – 2015. – Vol. 44, N. 5. – P. 186–198. – DOI 10.1093/ije/dyu240.

345. Martinez, M. B. Altered response to thyroid hormones by prostate and breast cancer cells / M. B. Martinez, R. Ruan, L. A. Fitzpatrick // *Cancer Chemother Pharmacol*. – 2000. – Vol. 45. – P. 93–102.

346. Martinez, M. B. Altered response to thyroid hormones by breast and ovarian cancer cells / M. B. Martinez, R. Ruan, L. A. Fitzpatrick // *Anticancer Res*. – 2000. – Vol. 20. – P. 4141–4146.

347. Martínez-Iglesias, O. Hypothyroidism enhances tumor invasiveness and metastasis development / O. Martínez-Iglesias, S. García-Silva, J. Regadera, A. Aranda // *PLoS ONE*. – 2009. – Vol. 4, N. 7. – P. e6428. – DOI 10.1371/journal.pone.0006428.

348. Martínez-Iglesias, O. Thyroid hormone receptor beta1 acts as a potent suppressor of tumor invasiveness and metastasis / O. Martínez-Iglesias, S. García-Silva, S. P. Tenbaum [et al.] // *Cancer Res*. – 2009. – Vol. 69, N. 2. – P. 501–509. – DOI 10.1158/0008-5472.CAN-08-2198.

349. Mavaddat, N. Pathology of breast and ovarian cancers among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the consortium of investigators of modifiers of BRCA1/2 (CIMBA) / N. Mavaddat, D. Barrowdale, L. McGuffog [et al.] // *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*. – 2012. – Vol. 21, N. 1. – P. 134–147. – DOI 10.1158/1055-9965.EPI-11-0775

350. Mazzoccoli, G. Alteration of hypothalamic-pituitary-thyroid axis function in non-small-cell lung cancer patients / G. Mazzoccoli, V. Paziienza, A. Piepoli [et al.] // *Integr. Cancer. Ther.* – 2012. – Vol. 11, N. 4. – P. 327–336. – DOI 10.1177/1534735411413269.

351. McGrogan, A. The incidence of autoimmune thyroid disease: a systematic review of the literature / A. McGrogan, H. E. Seaman, J. W. Wright, C. S. Wright // *Clin. Endocrinol.* – 2008. – Vol. 69, N. 5. – P. 687–696. – DOI 10.1111/j.1365-2265.2008.03338.x.

352. McKenzie, F. Healthy lifestyle and risk of breast cancer among postmenopausal women in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition cohort study / F. McKenzie, P. Ferrari, H. Freisling [et al.] // *Int. J. Cancer*. – 2015. – Vol. 136, N. 11. – P. 2640–2648. – DOI 10.1002/ijc.29315.

353. Mellempgaard, A. Cancer risk in individuals with benign thyroid disorders / A. Mellempgaard, G. From, T. Jørgensen [et al.] // *Thyroid* – 1998. – Vol. 8. – P. 751–754. – DOI 10.1089/thy.1998.8.751.

354. Meng, R. Crosstalk between integrin $\alpha\beta3$ and estrogen receptor- α is involved in thyroid hormone-induced proliferation in human lung carcinoma cells / R. Meng, H. Y. Tang, J. Westfall [et al.] // *PLoS ONE*. – 2011. – Vol. 6, N. 11. – P. e27547. – DOI 10.1371/journal.pone.0027547.

355. Menon, S. S. Ki-67 protein as a tumour proliferation marker / S. S. Menon, C. Guruvayoorappan, K. M. Sakthivel [et al.] // *Clin. Chim. Acta*. – 2019. – Vol. 491. – P. 39–45. – DOI 10.1016/j.cca.2019.01.011.

356. Metayer, C. Maternal supplementation with folic acid and other vitamins and risk of leukemia in offspring: a childhood leukemia international consortium study /

C. Metayer, E. Milne, J. D. Dockerty [et al.] // *Epidemiology*. – 2014. – Vol. 25, N. 6. – P. 811–822. – DOI 10.1097/EDE.00000 00000000141.

357. Metso, S. Increased cardiovascular and cancer mortality after radioiodine treatment for hyperthyroidism / S. Metso, P. Jaatinen, H. Huhtala [et al.] // *J. Clin. Endocrinol Metab.* – 2007. – Vol. 92, N. 6. – P. 2190–2196. – DOI 10.1210/jc.2006-2321.

358. Michienzi, S. 3,3',5-Triiodo-L-thyronine inhibits ductal pancreatic adenocarcinoma proliferation improving the cytotoxic effect of chemotherapy / S. Michienzi, B. Bucci, F. C. Verga [et al.] // *J. Endocrinol.* – 2007. – Vol. 193, N. 2. – P. 209–223. – DOI 10.1677/joe.1.07065.

359. Milne, E. Blood micronutrients and DNA damage in children / E. Milne, K. R. Greenop, P. Ramankutty [et al.] // *Mol. Nutr. Food Res.* – 2015. – Vol. 59, N. 10. – P. 2057–2065. – DOI 10.1002/mnfr.201500110.

360. Minlikeeva, A. N. History of thyroid disease and survival of ovarian cancer patients: results from the Ovarian Cancer Association Consortium, a brief report / A. N. Minlikeeva, J. L. Freudenheim, R. A. Cannioto [et al.] // *Br. J. Cancer*. – 2017. – Vol. 117. – P. 1063–1069. – DOI 10.1038/bjc.2017.267.

361. Mishkin, S. Y. Inhibition of local and metastatic hepatoma growth and prolongation of survival after induction of hypothyroidism / S. Y. Mishkin, R. Pollack, M. A. Yalovsky [et al.] // *Cancer Res.* – 1981. – Vol. 41, N. 5. – P. 3040–3045.

362. Mitchell, S. A. Framing the challenges of cancer rehabilitation / S. A. Mitchell // *Oncology: Williston Park*. – 2010. – Vol. 24, N. 10 (Suppl.). – P. 33–34.

363. Mitin, T. Levothyroxine up-regulates P-glycoprotein independent of the pregnane X receptor / T. Mitin, L. L. Von Moltke, M. H. Court [et al.] // *Drug Metab. Dispos.* – 2004. – Vol. 32. – P. 779–782. – DOI 10.1124/dmd.32.8.779.

364. Moeller, L. C. Thyroid hormone mediated changes in gene expression can be initiated by cytosolic action of the thyroid hormone receptor beta through the phosphatidylinositol 3-kinase pathway / L. C. Moeller, X. Cao, A. M. Dumitrescu [et al.] // *Nucl. Recept. Signal.* – 2006. – Vol. 4. – P. e020. – DOI 10.1621/nrs.04020

365. Moeller, L. C. Thyroid hormone, thyroid hormone receptors, and cancer: a clinical perspective / L. C. Moeller, D. Führer // *Endocr. Relat. Cancer.* – 2013. – Vol. 20, N. 2. – R19–29. – DOI 10.1530/ERC-12-0219.

366. Mondul, A. M. Circulating thyroxine, thyroid-stimulating hormone, and hypothyroid status and the risk of prostate cancer / A. M. Mondul, S. J. Weinstein, T. Remaley [et al.] // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7, N. 10. – P. e47730. – DOI 10.1371/journal.pone.0047730.

367. Mondul, A. M. Circulating thyroxine, thyroid-stimulating hormone, and hypothyroid status and the risk of prostate cancer / A. M. Mondul, S. J. Weinstein, T. Bosworth [et al.] // *PLoS ONE.* – 2012. – Vol. 7. – P. e47730. – DOI 10.1371/journal.pone.0047730.

368. Montemorano, L. Role of olaparib as maintenance treatment for ovarian cancer: the evidence to date / L. Montemorano, M. D. Lightfoot, K. Bixel // *Onco Targets Ther.* – 2019. – N. 12. – P. 11497–11506. – DOI 10.2147/OTT.S195552.

369. Mooradian, A. D. Age-related resistance to thyroid hormone action / A. D. Mooradian // *Drugs Aging.* – 2019. – Vol. 36, N. 11. – P. 1007–1014. – DOI 10.1007/s40266-019-00711-7.

370. Moossa, A. R. Thyroid status and breast cancer. Reappraisal of an old relationship / A. R. Moossa, D. A. Evans, A. C. Brewer // *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* – 1973. – Vol. 53, N. 3. – P. 178–188.

371. Moriggi, G. Thyroid hormones (T3 and T4) : dual effect on human cancer cell proliferation / G. Moriggi, C. V. Falzacappa, C. Mangialardo [et al.] // *Anticancer. Res.* – 2011. – Vol. 31, N. 1. – P. 89–96.

372. Morris, H. P. Effect of prolonged ingestion of thiourea on mammary glands and the appearance of mammary tumors in adult C3H mice / H. P. Morris, C. S. Dubnik, A. J. Dalton // *J. Natl. Cancer. Inst.* – 1946. – Vol. 7. – P. 159–169.

373. Moschetta, M. BRCA somatic mutations and epigenetic BRCA modifications in serous ovarian cancer / M. Moschetta, A. George, S. B. Kaye [et al.] // *Ann. Oncol.* – 2016. – Vol. 27, N. 8. – P. 1449–1455. – DOI 10.1093/annonc/mdw142.

374. Moskowitz, C. Association of thyroid disease with acute leukemia / C. Moskowitz, J. P. Dutcher, P. H. Wiernik // *Am. J. Hematol.* – 1992. – Vol. 39, N. 2. – P. 102–107. – DOI 10.1002/ajh.2830390206.

375. Motofei, I. G. Biology of cancer: from cellular cancerogenesis to supracellular evolution of malignant phenotype / I. G. Motofei // *Cancer Invest.* – 2018. – Vol. 36, N. 5. – P. 309–317. – DOI 10.1080/07357907.2018.1477955.

376. Mousa, S. A. Pro-angiogenesis action of thyroid hormone and analogs in a three-dimensional in vitro microvascular endothelial sprouting model / S. A. Mousa, F. B. Davis, S. Mohamed [et al.] // *Int. Angiol.* – 2006. – Vol. 25, N. 4. – P. 407–413.

377. Mousa, S. A. The proangiogenic action of thyroid hormone analogue GC-1 is initiated at an integrin / S. A. Mousa, L. J. O'Connor, J. J. Bergh [et al.] // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 2005. – Vol. 46, N. 3. – P. 356–360. – DOI 10.1097/01.fjc.0000175438.94906.a0.

378. Mousa, S. A. Tetraiodothyroacetic acid and its nanoformulation inhibit thyroid hormone stimulation of non-small cell lung cancer cells in vitro and its growth in xenografts / S. A. Mousa, M. Yalcin, D. J. Bharali [et al.] // *Lung Cancer.* – 2012. – Vol. 76, N. 1. – P. 39–45. – DOI 10.1016/j.lungcan.2011.10.003.

379. Mu, G. Subclinical hypothyroidism as an independent risk factor for colorectal neoplasm / G. Mu, X. Mu, H. Xing [et al.] // *Clin. Res. Hepatol Gastroenterol.* – 2015. – Vol. 36, N. 2. – P. 39261–39266. – DOI 10.1016/j.clinre.2014.08.002.

380. Muller, A. Involvement of chemokine receptors in breast cancer metastasis / A. Muller, B. Homey, Ha Soto [et al.] // *Nature.* – 2001. – Vol. 410, N. 6824. – P. 50–56. – DOI 10.1038/35065016

381. Nakashima, T. Predominant T3 synthesis in the metastatic thyroid carcinoma in a patient with T3-toxicosis / T. Nakashima, K. Inoue, A. Shiro-Ozu [et al.] // *Metabolism.* – 1981. – Vol. 30, N. 4. – P. 327–330. – DOI 10.1016/0026-0495(81)90110-4

382. Nearchou, A. Acquired hypothyroidism as a predictive marker of outcome in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with tyrosine kinase inhibitors: a literature-based meta-analysis / A. Nearchou, A. Valachis, P. Lind [et al.] // *Clin. Genitourin. Cancer.* – 2015. – Vol. 13, N. 4. – P. 280–286. – DOI 10.1016/j.clgc.2014.10.002.

383. Nelson, M. Association between development of hypothyroidism and improved survival in patients with head and neck cancer / M. Nelson, A. Hercborgs, L. Rybicki, M. Strome // *Arch. Otolaryngol. Head Neck. Surg.* – 2006. – Vol. 132, N. 10. – P. 1041–1046. – DOI 10.1001/archotol.132.10.1041.

384. Ness, K.K. Premature physiologic aging as a paradigm for understanding increased risk of adverse health across the lifespan of survivors of childhood cancer / K.K. Ness, J.L. Kirkland, M.M. Gramatges [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2018. – Vol. 36, N. 21. – P. 2206–2215. – DOI 10.1200/JCO.2017.76.7467.

385. Ness, R. B. Factors related to inflammation of the ovarian epithelium and risk of ovarian cancer / R. B. Ness, J. A. Grisso, C. Cottreau [et al.] // *Epidemiology.* – 2000. – Vol. 11, N. 2. – P. 111–117. – DOI 10.1097/00001648-200003000-00006.

386. Nishikawa, M. Primary aldosteronism associated with a primary double cancer of the thyroid and rectum: report of a case / M. Nishikawa, M. Inada, S. Kurata [et al.] // *Endocrinol. Jpn.* – 1981. – Vol. 28, N. 6. – P. 735–739.

387. Nishio, N. Thyroid hormone regulates the expression and function of P-glycoprotein in Caco-2 cells / N. Nishio, T. Katsura, K. Inui // *Pharm Res.* – 2008. – Vol. 25, N. 5. – P. 1037–1042. – DOI 10.1007/s11095-007-9495-x

388. Nogueira, C. R. Triiodothyronine mimics the effects of estrogen in breast cancer cell lines / C. R. Nogueira, M. M. Brentani // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* – 1996. – Vol. 59. – P. 271–279.

389. Noronha, V. Once-a-week versus once-every-3-weeks cisplatin chemoradiation for locally advanced head and neck cancer: a phase III randomized noninferiority trial / V. Noronha, A. Joshi, V. M. Patil [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2018. – Vol. 36, N. 11. – P. 1064–1072. – DOI 10.1200/JCO.2017.74.9457.

390. O’Sullivan, C. Activating point mutations of the gsp oncogene in human thyroid adenomas / C. O’Sullivan, C. M. Barton, S. L. Staddon [et al.] // *Mol. Carcinog.* – 1991. – Vol. 4, N. 5. – P. 345–349. – DOI 10.1002/mc.2940040503

391. Ortega-Olvera, C. Thyroid hormones and breast cancer association according to menopausal status and body mass index / C. Ortega-Olvera, A. Ulloa-Aguirre,

A. Ángeles-Llerenas [et al.] // *Breast Cancer Res.* – 2018. – Vol. 20, N. 1. – P. 94. – DOI 10.1186/s13058-018-1017-8.

392. Ortiga-Carvalho, T. M. Hypothalamus-pituitary-thyroid axis / T. M. Ortiga-Carvalho, M. I. Chiamolera, C. C. Pazos-Moura [et al.] // *Compr. Physiol.* – 2016. – Vol. 6, N. 3. – P. 1387–1428. – DOI 10.1002/cphy.c150027

393. Osorio, J. C. Antibody-mediated thyroid dysfunction during T-cell checkpoint blockade in patients with non-small-cell lung cancer / J. C. Osorio, A. Ni, J. E. Chaft [et al.] // *Ann. Oncol.* – 2017. – Vol. 28, N. 3. – P. 583–589. – DOI 10.1093/annonc/mdw640.

394. Pachucki, J. Type I 5'-iodothyronine deiodinase activity and mRNA are remarkably reduced in renal clear cell carcinoma / J. Pachucki, M. Ambroziak, Z. Tanski [et al.] // *J. Endocrinol. Invest.* – 2001. – Vol. 24, N. 4. – P. 253–261. – DOI 10.1007/BF03343855.

395. Parma, J. Diversity and prevalence of somatic mutations in the thyrotropin receptor and Gs alpha genes as a cause of toxic thyroid adenomas / J. Parma, L. Duprez, J. Van Sande [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1997. – Vol. 82, N. 1. – P. 2695–2701. – DOI 10.1210/jcem.82.8.4144

396. Parma, J. Somatic mutations in the thyrotropin receptor gene cause hyperfunctioning thyroid adenomas / J. Parma, L. Duprez, J. Van Sande [et al.] // *Nature.* – 1993. – Vol. 365. – P. 649–651.

397. Parma, J. Somatic mutations causing constitutive activity of the thyrotropin receptor are the major cause of hyperfunctioning thyroid adenomas : identification of additional mutations activating both the cyclic adenosine 3',5'-monophosphate and inositol phosphate-Ca²⁺ cascades / J. Parma, J. Van Sande, S. Swillens [et al.] // *Mol. Endocrinol.* – 1995. – Vol. 9, N. 6. – P. 725–733.

398. Parmeggiani, D. Hormonal therapy in oncologic treatment: pathogenic hypotheses and interactions between thyroid and breast pathologies / D. Parmeggiani, F. A. Malinconico, G. Moccia [et al.] // *Tumori.* – 2003. – Vol. 89 (4 Suppl). – P. 215–219.

399. Paschke, R. The thyrotropin receptor in thyroid diseases / R. Paschke, M. Ludgate // *N. Engl. J. Med.* – 1997. – Vol. 337. – P. 1675–1681.

400. Paschke, R. Identification and functional characterization of two new somatic mutations causing constitutive activation of the thyrotropin receptor in hyperfunctioning autonomous adenomas of the thyroid / R. Paschke, M. Tonacchera, J. Van Sande [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1994. – N 79. – P. 1785–1789.

401. Patil, V. M. Influence of hypothyroidism after chemoradiation on outcomes in head and neck cancer / V. M. Patil, V. Noronha, A. Joshi [et al.] // *Clin. Oncol.* – 2018. – Vol. 30. – P. 675. – DOI 10.1016/j.clon.2018.07.002.

402. Peixoto, P. Epigenetic control of autophagy in cancer cells: a key process for cancer-related phenotypes / P. Peixoto, C. Grandvallet, J. P. Feugeas [et al.] // *Cells.* – 2019. – Vol. 8, N.12. – pii: E1656. – DOI 10.3390/cells8121656.

403. Peng, C. The effect of CCL19/CCR7 on the proliferation and migration of cell in prostate cancer / C. Peng, K. Zhou, S. An [et al.] // *Tumour Biol.* – 2015. – Vol. 36, N. 1. – P. 329–335. – DOI 10.1007/s13277-014-2642-1.

404. Peng, Y. Serum folate concentrations and all-cause, cardiovascular disease and cancer mortality: a cohort study based on 1999–2010 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) / Y. Peng, B. Dong, Z. Wang // *Int. J. Cardiol.* – 2016. – Vol. 219. – P. 136–142. – DOI 10.1016/j.ijcard.2016.06.024

405. Pérez-López, M. E. 1. Ki-67 is a prognostic marker for hormone receptor positive tumors / M. E. Pérez-López, J. García-Gómez, M. T. Alves [et al.] // *Clin. Transl. Oncol.* – 2016. – Vol. 18, N. 10. – P. 996–1002. – DOI 10.1007/s12094-015-1472-y

406. Picard, M. Psychological stress and mitochondria: a conceptual framework / M. Picard, B. S. McEwen // *Psychosom. Med.* – 2018. – Vol. 80, N. 2. – P. 126–140. – DOI 10.1097/PSY.0000000000000544

407. Piekietko-Witkowska, A. Iodothyronine deiodinases and cancer / A. Piekietko-Witkowska, A. Nauman // *J. Endocrinol. Invest.* – 2011. – Vol. 34. – P. 716–728.

408. Pinter, M. The impact of thyroid hormones on patients with hepatocellular carcinoma / M. Pinter, L. Haupt, F. Hucke [et al.] // *PLoS ONE.* – 2017. – Vol. 12. – e0181878. – DOI 10.1371/journal.pone.0181878.

409. Poole, E. M. Hormonal and reproductive risk factors for epithelial ovarian cancer by tumor aggressiveness / E. M. Poole, M. A. Merritt, S. J. Jordan [et al.] // *Cancer.*

Epidemiol. Biomarkers. Prev. – 2013. – Vol. 22, N. 3. – P. 429–437. – DOI 10.1158/1055-9965.EPI-12-1183-T

410. Poplawski, P. Thyroid hormone – triiodothyronine – has contrary effect on proliferation of human proximal tubules cell line (HK2) and renal cancer cell lines (Caki-2, Caki-1) – role of E2F4, E2F5 and p107, p130 / P. Poplawski, A. Nauman // *Thyroid Res.* – 2008. – Vol. 1. – P. 5. – DOI 10.1186/1756-6614-1-5.

411. Preston-Martin, S. Prenatal vitamin supplementation and pediatric brain tumors: huge international variation in use and possible reduction in risk / S. Preston-Martin, J. M. Pogoda, B. A. Mueller [et al.] // *Childs. Nerv. Syst.* – 1998. – Vol. 14, N. 10. – P. 551–557.

412. Ranković, B. Epithelial-mesenchymal transition-related MicroRNAs and their target genes in colorectal / B. Ranković, N. Zidar, M. Žlajpah [et al.] // *Cancerogenesis // J. Clin. Med.* – 2019. – Vol. 8, N. 10. – P. 1603. – DOI – 10.3390/jcm8101603.

413. Raschioni, C. CXCR4/CXCL12 Signaling and protumor macrophages in primary tumors and sentinel lymph nodes are involved in luminal b breast cancer progression / C. Raschioni, G. Bottai, A. Sagona [et al.] // *Dis. Markers.* – 2018. – Vol. 2018. – P. 5018671. – DOI 10.1155/2018/5018671.

414. Rasool, M. Comparative study of alterations in Tri-iodothyronine (T3) and thyroxine (T4) hormone levels in breast and ovarian cancer / M. Rasool, M. I. Naseer, K. Zaigham [et al.] // *Pak. J. Med. Sci.* – 2014. – N 30. – P. 1356–1360. – DOI 10.12669/pjms.306.5294.

415. Ratcliffe, J. G. Thyroid function in lung cancer / J. G. Ratcliffe, B. H. Stack, R. W. Burt [et al.] // *Br. Med. J.* – 1978. – N 1. – P. 210–212. – DOI 10.1136/bmj.1.6107.210.

416. Reddy, A. Hypothyroidism: a possible risk factor for liver cancer in patients with no known underlying cause of liver disease / A. Reddy, C. Dash, A. Leerapun [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2007. – Vol. 5. – P. 118–123. – DOI 10.1016/j.cgh.2006.07.011.

417. Redondo-Muñoz, J. Molecular players in hematologic tumor cell trafficking / J. Redondo-Muñoz, A. García-Pardo, J. Teixidó // *Front. Immunol.* – 2019. – Vol. 10. – P. 156. – DOI 10.3389/fimmu.2019.00156.

418. Regan, M. M. Predictive value and clinical utility of centrally assessed ER, PgR, and Ki-67 to select adjuvant endocrine therapy for premenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative early breast cancer : TEXT and SOFT trial / M. M. Regan, O. Pagani, P. A. Francis [et al.] // *Breast. Cancer Res. Treat.* – 2015. – Vol. 154, N. 2. – P. 275–286. – DOI 10.1007/s10549-015-3612-z.

419. Reid, I. Thyroid dysfunction can predict response to immunotherapy with interleukin-2 and interferon-2 alpha / I. Reid, I. Sharpe, J. McDevitt [et al.] // *Br. J. Cancer.* – 1991. – Vol. 64, N. 5. – P. 915–918.

420. Rennert, G. A case-control study of levothyroxine and the risk of colorectal cancer / G. Rennert, H. S. Rennert, M. Pinchev [et al.] // *J. Natl. Cancer. Inst.* – 2010. – Vol. 102, N. 8.. – P. 568–572. – DOI 10.1093/jnci/djq042.

421. Riesenbeck, L. M. Hypothyroidism correlates with a better prognosis in metastatic renal cancer patients treated with sorafenib or sunitinib / L. M. Riesenbeck, S. Bierer, I. Hoffmeister [et al.] // *World J. Urol.* – 2011. – Vol. 29, N. 6. – P. 807–813. – DOI 10.1007/s00345-010-0627-2.

422. Riese, M. J. Diacylglycerol kinases (DGKs): novel targets for improving T Cell activity in cancer. / M. J. Riese, E.K. Moon, B.D. Johnson, S.M. Albelda // *Front. Cell Dev. Biol.* – 2016. – Vol. 4. – P. 108.

423. Rodríguez-Molinero, A. Plasma 3,3',5-Triiodo-L-thyronine [T3] level mirrors changes in tumor markers in two cases of metastatic cancer of the breast and pancreas treated with exogenous L-T3 / A. Rodríguez-Molinero, A. Hercbergs, M. Sarrias [et al.] // *Cancer Biomark.* – 2018. – Vol. 21, N. 2. – P. 433–438. – DOI 10.3233/CBM-170668.

424. Rognoni, J. B. Convergent effects of growth factors, hormones, and fibronectin are necessary for the enterocyte differentiation of a colon adenocarcinoma cell line (HT29–D4) / J. B. Rognoni, V. Pichard, S. Honore [et al.] // *Differentiation.* – 1998. – Vol. 63, N. 5. – P. 305–317. – DOI 10.1046/j.1432-0436.1998.6350305.x.

425. Romieu I. Fiber intake modulates the association of alcohol intake with breast cancer / I. Romieu, P. Ferrari, V. Chajès [et al.] // *Int. J. Cancer*. 2017. – Vol. 140, N. 2. – P. 316–321.

426. Rose, G. Mitochondria and mitochondria-induced signalling molecules as longevity determinants / G. Rose, A. Santoro, S. Salvioli [et al.] // *Mech. Ageing Dev.* – 2017. – Vol. 165 (Pt B). – P. 115–128.

427. Ryödi, E. Cancer incidence and mortality in patients treated either with rai or thyroidectomy for hyperthyroidism / E. Ryödi, S. Metso, P. Jaatinen [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2015. – Vol. 100, N. 10. – P. 3710–3717.

428. Sabatier, R. Could thyroid dysfunction influence outcome in sunitinib-treated metastatic renal cell carcinoma? / R. Sabatier, J. C. Eymard, J. Walz [et al.] // *Ann. Oncol.* – 2012. – Vol. 23, N. 3. – P. 714–721. – DOI 10.1093/annonc/mdr275.

429. Salazar, N. Support of tumor endothelial cells by chemokine receptors / N. Salazar, B. A. Zabel // *Front Immunol.* – 2019. – Vol. 10. – P. 147. – DOI 10.1016/j.ymthe.2018.02.030.

430. Sancho-Garnier, H. Breast cancer epidemiology / H. Sancho-Garnier, M. Colonna // *Presse Med.* – 2019. – Vol. 48, N. 10. – P. 1076–1084. – DOI 10.1016/j.lpm.2019.09.022.

431. Sandhu, M. K. Autoimmune hypothyroidism and breast cancer in the elderly / M. K. Sandhu, C. Brezden-Masley, L. L. Lipscombe [et al.] // *Breast. Cancer Res. Treat.* – 2009. – Vol. 115, N. 3. – P. 635–641. – DOI 10.1007/s10549-008-0104-4.

432. Sanjoaquin, M. A. Folate intake and colorectal cancer risk: a meta-analytical approach / M. A. Sanjoaquin, N. Allen, E. Couto [et al.] // *Int. J. Cancer*. – 2005. – Vol. 113. – P. 825–828.

433. Sar, P. 3, 3'5 Triiodo L thyronine induces apoptosis in human breast cancer MCF-7 cells, repressing SMP30 expression through negative thyroid response elements / P. Sar, R. Peter, B. Rath [et al.] // *PLoS ONE*. – 2011. – Vol. 6, N. 6. – P. e20861. – DOI 10.1371/journal.pone.0020861

434. Saraiva, P. P. Profile of thyroid hormones in breast cancer patients / P. P. Saraiva, N. B. Figueiredo, C. R. Padovani [et al.] // *Braz. J. Med. Biol. Res.* – 2005. – Vol. 38. – P. 761–765. – DOI 10.1590/S0100-879X2005000500014.

435. Sarosiek, K. Hypothyroidism in pancreatic cancer : role of exogenous thyroid hormone in tumor invasion-preliminary observations / K. Sarosiek, A. V. Gandhi, S. Saxena [et al.] // *J. Thyroid. Res.* – 2016. – Vol. 2016. – P. 2454989. – DOI 10.1155/2016/2454989.

436. Schimanski, C. Dissemination of hepatocellular carcinoma is mediated via chemokine receptor CXCR4 / C. Schimanski, R. Bahre, I. Gockel [et al.] // *Br. J. Cancer.* – 2006a. – Vol. 95. – P. 210–217.

437. Schimanski, C. C. Chemokine receptor CCR7 enhances intrahepatic and lymphatic dissemination of human hepatocellular cancer / C. C. Schimanski, R. Bahre, I. Gockel [et al.] // *Oncol Rep.* – 2006b. – Vol. 16. – P. 109–113.

438. Schmid, B. C. CXCR4 is expressed in ductal carcinoma in situ of the breast and in atypical ductal hyperplasia / B. C. Schmid, M. Rudas, G. A. Rezniczek [et al.] // *Breast Cancer Res. and treatment.* – 2004. – Vol. 84, N. 3. – P. 247–250. – DOI 10.1023/B:BREA.0000019962.18922.87

439. Schmidinger, M. Hypothyroidism in patients with renal cell carcinoma: blessing or curse? / M. Schmidinger, U. M. Vogl, M. Bojic [et al.] // *Cancer.* – 2011. – Vol. 117, N. 3. – P. 534–544. – DOI 10.1002/cncr.25422.

440. Scotton, C. J. Multiple actions of the chemokine CXCL12 on epithelial tumor cells in human ovarian cancer / C. J. Scotton, J. L. Wilson, K. Scott [et al.] // *Cancer Res.* – 2002. – Vol. 62, N. 20. – P. 5930–5938.

441. Seebacher, V. Does thyroid-stimulating hormone influence the prognosis of patients with endometrial cancer? A multicentre trial / V. Seebacher, G. Hofstetter, S. Polterauer [et al.] // *Br. J. Cancer.* – 2013. – Vol. 109, N. 1. – P. 215–218. – DOI 10.1038/bjc.2013.282.

442. Sella, A. Does sunitinib-induced hypothyroidism play a role in the activity of sunitinib in metastatic renal cell carcinoma? / A. Sella, A. H. Hercbergs, E. Hanovich, S.

Kovel // Chemotherapy. – 2012. – Vol. 58, N. 3. – P. 200–205. – DOI 10.1159/000337079.

443. Sellitti, D. F. Effect of 3,5,3'-triiodo-L-thyronine on the incidence and growth kinetics of spontaneous mammary tumors in C3H/HeN mice / D. F. Sellitti, Y. C. Tseng, K. R. Latham [et al.] // Cancer Res. – 1981. – Vol. 41 (Pt. 1). – P. 5015–5019.

444. Shih, A. Disparate effects of thyroid hormone on actions of epidermal growth factor and transforming growth factor- α are mediated by 3',5'-cyclic adenosine 5'-monophosphate-dependent protein kinase II / A. Shih, S. Zhang, H. J. Cao [et al.] // Endocrinology. – 2004. – Vol. 145, N. 4. – P. 1708–1717. – DOI 10.1210/en.2003–0742.

445. Shinderman-Maman, E. Thyroid hormones derivatives reduce proliferation and induce cell death and DNA damage in ovarian cancer / E. Shinderman-Maman, K. Cohen, D. Moskovich [et al.] // Sci. Rep. – 2017. – Vol. 7, N. 1. – P. 16475. – DOI 10.1038/s41598-017-16593-x.

446. Shinderman-Maman, E. The thyroid hormone- $\alpha v \beta 3$ integrin axis in ovarian cancer: regulation of gene transcription and MAPK-dependent proliferation / E. Shinderman-Maman, K. Cohen, C. Weingarten [et al.] // Oncogene. – 2016. – Vol. 35. – P. 1977–1987. – DOI 10.1038/onc.2015.262.

447. Shinderman-Maman, E. Molecular insights into the transcriptional regulatory role of thyroid hormones in ovarian cancer / E. Shinderman-Maman, C. Weingarten, D. Moskovich [et al.] // Mol. Carcinog. – 2018. – Vol. 57, N. 1. – P. 97–105. – DOI 10.1002/mc.22735.

448. Shindo, Y. Novel biomarkers for personalized cancer immunotherapy / Y. Shindo, S. Hazama, R. Tsunedomi [et al.] // Cancers (Basel). – 2019. – Vol. 11, N. 9 – pii: E1223. – DOI 10.3390/cancers11091223.

449. Shinohara, N. The incidence and mechanism of sunitinib-induced thyroid atrophy in patients with metastatic renal cell carcinoma / N. Shinohara, M. Takahashi, T. Kamishima [et al.] // Br. J. Cancer. – 2011. – Vol. 104, N. 2. – P. 241–247. – DOI 10.1038/sj.bjc.6606029.

450. Shoemaker, J. P. Increased survival and inhibition of mammary tumors in hypothyroid mice / J. P. Shoemaker, R. L. Bradley, R. V. Hoffman // *J. Surg. Res.* – 1976. – Vol. 21. – P. 151–154. – DOI 10.1016/0022-4804(76)90151-7.

451. Shoemaker, J. P. Remissions of mammary adenocarcinoma in hypothyroid mice given 5-fluorouracil and chloroquine phosphate / J. P. Shoemaker, R. K. Dagher // *J. Natl. Cancer. Inst.* – 1979. – Vol. 62. – P. 1575–1578.

452. Shu, X. Cancer risk in patients hospitalised for Graves' disease : a population-based cohort study in Sweden / X. Shu, J. Ji, X. Li [et al.] // *Br. J. Cancer.* – 2010. – Vol. 102, N. 9. – P. 1397–1399. – DOI 10.1038/sj.bjc.6605624.

453. Silva, A. E. Effect of hypothyroidism on growth, viability and characteristics of ascitic Ehrlich tumor in ovariectomized and non-ovariectomized mice / A. E. Silva, E. Ferreira, N. M. Ocarino [et al.] // *J. Appl. Res.* – 2007. – Vol. 7. – P. 158–166.

454. Simon, M. S. Do thyroid disorders increase the risk of breast cancer? / M. S. Simon, M. T. Tang, L. Bernstein [et al.] // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* – 2002. – Vol. 11. – P. 1574–1578.

455. Smith, B. R. TSH receptor antibodies / B. R. Smith, J. Sanders, J. Furmaniak [et al.] // *Thyroid.* – 2007. – Vol. 17, N. 10. – P. 923–938. – DOI 10.1089/thy.2007.0239

456. Smith, G. L. Hypothyroidism in older patients with head and neck cancer after treatment with radiation : a population-based study / G. L. Smith, B. D. Smith, A. S. Garden [et al.] // *Head Neck.* – 2009. – Vol. 31, N. 8. – P. 1031–1038. – DOI 10.1002/hed.21066.

457. Sjøgaard, M. Hypothyroidism and hyperthyroidism and breast cancer risk: a nationwide cohort study / M. Sjøgaard, D. K. Farkas, V. Ehrenstein [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* – 2016. – Vol. 174, N. 4. – P. 409–414. – DOI 10.1530/EJE-15-0989.

458. Sjøgaard, M. Risk of recurrence and bleeding in patients with cancer-associated venous thromboembolism treated with rivaroxaban: A nationwide cohort study. / M. Sjøgaard, P.B. Nielsen, F.D. Skjøth [et al.] // *Cancer Med.* – 2018. – Vol. 8, N. 3. – P. 1044–1053. – DOI 10.1002/cam4.1997.

459. Sokolenko, A. P. Founder mutations in early-onset, familial and bilateral breast cancer patients from Russia / A. P. Sokolenko, M. E. Rozanov, N. V. Mitiushkina [et al.]

//Familial Cancer. – 2007. – Vol. 6, N. 3. – P. 281–286. – DOI 10.1007/s10689-007-9120-5

460. Spada, A. G protein oncogenes in pituitary tumors / A. Spada, L. Vallar, G. Faglia // Trends Endocrinol. Metab. – 1992. – Vol. 3, N. 10. – P. 355–360. – DOI 10.1016/1043-2760(92)90001-h

461. Spoo, A. C. CXCR4 is a prognostic marker in acute myelogenous leukemia / A. C. Spoo, M. Lübbert, W. G. Wierda, J. A. Burger // Blood. – 2007. – Vol. 109. – P. 786–791.

462. Stachura, J. The dual role of tumor lymphatic vessels in dissemination of metastases and immune response development / J. Stachura, M. Wachowska, W. W. Kilar-ski [et al.] // Oncoimmunology. – 2016. – Vol. 5, N. 7. – P. e1182278. – DOI 10.1080/2162402X.2016.1182278.

463. Sterle, H. A. The thyroid status reprograms T cell lymphoma growth and modulates immune cell frequencies / H. A. Sterle, M. L. Barreiro Arcos, E. Valli [et al.] // J. Mol. Med. – 2016. – N 94. – P. 417–429. – DOI 10.1007/s00109-015-1363-2.

464. Sterle, H. A. Thyroid status modulates T lymphoma growth via cell cycle regulatory proteins and angiogenesis / H. A. Sterle, E. Valli, F. Cayrol [et al.] // J. Endocrinol. – 2014. – Vol. 222, N. 2. – P. 243–255. – DOI 10.1530/JOE-14-0159.

465. Straub, R. H. Energy regulation and neuroendocrine-immune control in chronic inflammatory diseases / R. H. Straub, M. Cutolo, F. Buttgerit [et al.] // J. Intern. Med. – 2010. – Vol. 267, N. 6. – P. 543–560. – DOI 10.1111/j.1365-2796.2010.02218.x.

466. Stryker, Z. I. Evaluation of angiogenesis assays / Z. I. Stryker, M. Rajabi, P. J. Davis [et al.] // Biomedicines. – 2019. – Vol. N 7, N. 2. – pii: E37. – DOI 10.3390/biomedicines7020037.

467. Su, T. STING activation in cancer immunotherapy / T. Su, Y. Zhang, K. Valerie [et al.] // Theranostics. – 2019. – Vol. 9, N. 25. – P. 7759–7771. – DOI 10.7150/thno.37574.

468. Suarez, H. G. Gsp mutations in human thyroid tumours / H. G. Suarez, J. A. du Villard, B. Caillou [et al.] // Oncogene. – 1991. – Vol. 6. – N 677–679.

469. Sudha, T. Nanoparticulate tetrac inhibits growth and vascularity of glioblastoma xenografts / T. Sudha, D. J. Bharali, S. Sell [et al.] // *Horm Cancer*. – 2017. – Vol. 8, N. 3. – P. 157–165. – DOI 10.1007/s12672-017-0293-6.

470. Suhane, S. Thyroid hormone differentially modulates Warburg phenotype in breast cancer cells. *Biochem* / S. Suhane, V. K. Ramanujan // *Biophys. Res. Commun.* – 2011. – Vol. 414, N. 1. – P. 73–78. – DOI 10.1016/j.bbrc.2011.09.024.

471. Takeshita, A. Rarity of oncogenic mutations in the thyrotropin receptor of autonomously functioning thyroid nodules in Japan / A. Takeshita, Y. Nagayama, N. Yokoyama [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1995. – Vol. 80, N. 9. – P. 2607–2611. – DOI 10.1210/jcem.80.9.7673402

472. Tang, H. Y. Thyroid hormone causes mitogen-activated protein kinase-dependent phosphorylation of the nuclear estrogen receptor / H. Y. Tang, H. Y. Lin, S. Zhang [et al.] // *Endocrinology*. – 2004. – Vol. 145, N. 7. – P. 3265–3272.

473. Tang, W. 1. CXCL12 and CXCR4 as predictive biomarkers of glioma recurrence pattern after total resection / W. Tang, X. Wang, Y. Chen [et al.] // *Pathol Biol (Paris)*. – 2015. – Vol. 63, N. 4–5. – P. 190–198. – DOI 10.1016/j.patbio.2015.07.002.

474. Tavani, A. Dietary Folates and cancer risk in a network of case-control studies / A. Tavani, S. Malerba, C. Pelucchi [et al.] // *Annals of Oncology*. – 2012. – Vol. 23, N. 10. – P. 2737–2742. – DOI 10.1093/annonc/mds212

475. Tavani, A. History of cholelithiasis and cancer risk in a network of case-control studies / A. Tavani, V. Rosato, F. Di Palma [et al.] // *Ann. Oncol.* – 2012. – Vol. 23, N. 8. – P. 2173–8. – DOI 10.1093/annonc/mdr581.

476. Taylor, P. N. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism / P. N. Taylor, D. Albrecht, A. Scholz [et al.] // *Nat. Rev. Endocrinol.* – 2018. – Vol. 14, N. 5. – P. 301–316. – DOI 10.1038/nrendo.2018.18.

477. Theodossiou, C. Propylthiouracil reduces xenograft tumor growth in an athymic nude mouse prostate cancer model / C. Theodossiou, P. Schwarzenberger // *Am. J. Med. Sci.* – 2000. – Vol. 319, N. 2. – P. 96–99. – DOI 10.1016/S0002-9629(15)40695-0.

478. Theodossiou, C. Propylthiouracil-induced hypothyroidism reduces xenograft tumor growth in athymic nude mice / C. Theodossiou, N. Skrepnik, E. G. Robert [et al.]

// *Cancer*. – 1999. – N. 86. – P. 1596–1601. – DOI 10.1002/(SICI)1097-0142(19991015)86:8.

479. Tio, M. Folate intake and the risk of upper gastrointestinal cancers: a systematic review and meta-analysis / M. Tio, J. Andrici, M. R. Cox [et al.] // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2014. – Vol. 29, N. 2. – P. 250–258. – DOI 10.1111/jgh.12446.

480. Tio, M. Folate intake and the risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis / M. Tio, J. Andrici, G. D. Eslick // *Breast. Cancer Res. Treat.* – 2014. – Vol. 145, N. 2. – P. 513–524. – DOI 10.1007/s10549-014-2969-8.

481. Todorova, R. Comparative analysis of the methods of drug and protein delivery for the treatment of cancer, genetic diseases and diagnostics / R. Todorova // *Drug. Deliv.* – 2011. – Vol. 18, N. 8. – P. 586–598. – DOI 10.3109/10717544.2011.600783.

482. Tokunaga, R. B cell and B cell-related pathways for novel cancer treatments / R. Tokunaga, M. Naseem, J. H. Lo [et al.] // *Cancer Treat. Rev.* – 2019. – Vol. 73. – P. 10–19. – DOI 10.1016/j.ctrv.2018.12.001.

483. Tonacchera, M. Oncogenic mutations in thyroid adenoma: methodological criteria / M. Tonacchera, F. Cetani, J. Parma [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* – 1996. – Vol. 135. – P. 444–446.

484. Tosovic, A. Prospectively measured thyroid hormones and thyroid peroxidase antibodies in relation to breast cancer risk / A. Tosovic, C. Becker, A. G. Bondeson [et al.] // *Int. J. Cancer*. – 2012. – Vol. 131. – P. 2126–2133. – DOI 10.1002/ijc.27470.

485. Tosovic, A. Prospectively measured triiodothyronine levels are positively associated with breast cancer risk in postmenopausal women / A. Tosovic, A. G. Bondeson, L. Bondeson [et al.] // *Breast Cancer Res.* – 2010. – Vol. 12. – P. R33. – DOI 10.1186/bcr2587.

486. Tosovic, A. T3 levels in relation to prognostic factors in breast cancer: a population-based prospective cohort study / A. Tosovic, A. G. Bondeson, L. Bondeson [et al.] // *BMC Cancer*. – 2014. – Vol. 14. – P. 536. – DOI 10.1186/1471-2407-14-536.

487. Tosovic, A. Triiodothyronine levels in relation to mortality from breast cancer and all causes: a population-based prospective cohort study / A. Tosovic, A. G.

Bondeson, L. Bondeson [et al.] // Eur. J. Endocrinol. – 2013. – Vol. 68. – P. 483–490. – DOI 10.1530/EJE-12-0564.

488. Towle, E. Demographics of the US Oncology Workforce / E. Towle // J. Oncol. Pract. – 2016. – Vol. 12, N. 2. – P. 99. – DOI 10.1200/JOP.2015.010124.

489. Trulzsch, B. Detection of thyroid-stimulating hormone receptor and Gsalpha mutations: in 75 toxic thyroid nodules by denaturing gradient gel electrophoresis / B. Towle, K. Krohn, P. Wonerow [et al.] // J. Mol. Med. – 2001. – Vol. 78, N. 12. – P. 684–691. – DOI 10.1007/s001090000170

490. Tseng, F. Y. Subclinical hypothyroidism is associated with increased risk for cancer mortality in adult Taiwanese—a 10 years population-based cohort / F. Y. Tseng, W. Y. Lin, C. I. Li [et al.] // PLoS ONE. – 2015. – Vol. 10, N. 4. – P. e0122955. – DOI 10.1371/journal.pone.0122955.

491. Tsui, K. H. Triiodothyronine modulates cell proliferation of human prostatic carcinoma cells by downregulation of the B-cell translocation gene 2 / K. H. Tsui, W. C. Hsieh, M. H. Lin [et al.] // Prostate. – 2008. – Vol. 68, N. 6. – P. 610–619. – DOI 10.1002/pros.20725.

492. Tunbridge, W. M. G. The spectrum of thyroid disease in the community: the Wickham survey / W. M. G. Tunbridge, D. C. Evered, R. Hall [et al.] // Clin. Endocrinol. – 1977. – Vol. 7, N. 6. – P. 481–493. – DOI 10.1111/j.1365-2265.1977.tb01340.x

493. Turkyilmaz, A. A new risk factor in oesophageal cancer aetiology : hyperthyroidism / A. Turkyilmaz, A. Eroglu, Y. Aydin [et al.] // Acta Chir Belg. – 2010. – Vol. 110, N. 5. – P. 533–536. – DOI 10.1080/00015458.2010.11680671.

494. Tutuncuoglu, B. Mapping genetic interactions in cancer: a road to rational combination therapies / B. Tutuncuoglu, N. J. Krogan // Genome Med. – 2019. – Vol. 11, N. 2. – P. 62.

495. Vaccari, M. T cell subsets in the germinal center : lessons from the macaque model / M. Vaccari, G. Franchini // Front Immunol. – 2018. – Vol. 26, N. 9. – P. 348. – DOI 10.3389/fimmu.2018.00348.

496. Vadiveloo, T. The Thyroid Epidemiology, Audit, and Research Study (TEARS): morbidity in patients with endogenous subclinical hyperthyroidism / T. Vadiveloo, P. T.

Donnan, L. Cochrane, G. P. Leese // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2011. – Vol. 96. – P. 1344–1351. – DOI 10.1210/jc.2010-2693.

497. Vafaizadeh, V. The Eleventh ENBDC Workshop: Advances in technology help to unveil mechanisms of mammary gland development and cancerogenesis / V. Vafaizadeh, E. Peuhu, M. L. Mikkola [et al.] // *J. Mammary Gland. Biol. Neoplasia.* – 2019. – Vol. 24, N. 3. – P. 201–206.

498. Van den Bosch, T. Chemokine receptor CCR7 expression predicts poor outcome in uveal melanoma and relates to liver metastasis whereas expression of CXCR4 is not of clinical relevance / T. Van den Bosch, A. E. Koopmans, J. Vaarwater [et al.] // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2013. – Vol. 54, N. 12. – P. 7354–7361.

499. Van Sande, J. Somatic and germline mutations of the TSH receptor gene in thyroid diseases / J. Van Sande, J. Parma, M. Tonacchera [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1995. – Vol. 80. – P. 2577–2585.

500. Vanderpump, M. P. J. The epidemiology of thyroid diseases / M. P. J. Vanderpump // Braverman, L. E. *The Thyroid: a fundamental and clinical text* / L.E. Braverman, R. D. Utiger; eds. Werner, Ingbar's. – 9-th ed. – Philadelphia : J.B. Lippincott-Raven, 2005. – P. 398–406.

501. Vanderpump, M. P. J. Epidemiology and prevention of clinical and subclinical hypothyroidism / M. P. J. Vanderpump, W. M. G. Tunbridge // *Thyroid* 2002. – N 12. – P. 839–847.

502. Vanderpump, M. P. J. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Wickham Survey / M. P. J. Vanderpump, W. M. G. Tunbridge, J. M. French [et al.] // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. – 1995. – Vol. 43, N. 4. – P. 55–68.

503. Vaupel, P. Fatal Alliance of Hypoxia-/HIF-1 α -Driven microenvironmental traits promoting cancer progression / P. Vaupel, G. Multhoff // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2020. – N 1232. – P. 169–176.

504. Vergote, I. Current perspectives on recommendations for BRCA genetic testing in ovarian cancer patients / I. Vergote, S. Banerjee, A. M. Gerdes [et al.] // *Eur. J. Cancer.* – 2016, Dec. – N 69. – P. 127–134. – DOI 10.1016/j.ejca.2016.10.006.

505. Vermeij, M. L. Effect of thyroid function on MNU-induced mammary carcinogenesis / M. L. Vermeij, G. T. Marks, M. G. Baldrige // *Zool Sci.* – 2015. – N 32. – P. 272–277. – DOI 10.2108/zs140124.

506. Vijayan, D. Targeting immunosuppressive adenosine in cancer / D. Vijayan, A. Young, M. W. L. Teng, M. J. Smyth // *Nat. Rev. Cancer.* – 2017. – Vol 17, N. 12. – P. 709–724.

507. Vonderhaar, B. K. Effect of thyroid status on development of spontaneous mammary tumors in primiparous C3H mice / B. K. Vonderhaar, A. E. Greco // *Cancer Res.* – 1982. – N 42. – P. 4553–4561.

508. Wagner, P. Oral contraceptive use, parity, and constitutional characteristics in soft tissue sarcoma: a Swedish population-based case-control study 1988–2009 / P. Wagner, T. Alvegard, J. Ranstam [et al.] // *Cancer Causes Control.* – 2014. – Vol. 25, N. 9. – P. 1167–1177. – DOI 10.1007/s10552-014-0420-4

509. Wakim, A. N. Influence of thyroxine on human granulosa cell steroidogenesis in vitro / A. N. Wakim, S. L. Polizotto, D. R. Burholt // *J. Assist. Reprod. Genet.* – 1995. – Vol. 12, N. 4. – P. 274–277.

510. Wang, S. Mutual regulation of microRNAs and DNA methylation in human cancers / S. Wang, W. Wu, F. X. Claret // *Epigenetics.* – 2017. – Vol 12, N. 3. – P. 187–197. – DOI 10.1080/15592294.2016.1273308.

511. Wang, T. Hepatocellular carcinoma: thyroid hormone promotes tumorigenicity through inducing cancer stem-like cell self-renewal / T. Wang, L. Xia, S. Ma [et al.] // *Sci. Rep.* – 2016. – Vol. 6. – P. 25183. – DOI 10.1038/srep25183.

512. Wang, W. CXCR4 over-expression correlates with poor prognosis in myasthenia gravis-associated thymoma / W. Wang, D. Liu, L. Yang [et al.] // *Hum. Pathol.* – 2015. – N 49. – P. 49–53.

513. Weckbecker, K. The postmortem examination and death certificate by the general practitioner: problems with certification on site / K. Weckbecker, M. Bleckwenn // *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* – 2019. – Vol. 62, N. 12. – P. 1446–1451.

514. Weijl, N. I. Hypothyroidism during immunotherapy with interleukin-2 is associated with antithyroid antibodies and response to treatment / N. I. Weijl, D. Van der Harst, A. Brand [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 1993. – Vol. 11. – P. 1376–1383. – DOI 10.1200/JCO.1993.11.7.1376.

515. Weingarten, C. The interplay between Epithelial-Mesenchymal Transition (EMT) and the thyroid hormones- $\alpha\text{v}\beta 3$ axis in ovarian cancer / C. Weingarten, Y. Jenudi, R. Y. Tshuva [et al.] // *Horm Cancer.* – 2018. – Vol. 9, N. 1. – P. 22–32. – DOI 10.1007/s12672-017-0316-3.

516. Weinstein, L. S. Activating mutations of the stimulatory G protein in the McCune-Albright syndrome / L. S. Weinstein, A. Shenker, P. V. Gejman [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1991. – N 325. – P. 1688–1695.

517. WHO/UNICEF/ICCIDD. Global prevalence of iodine deficiency disorders: MDIS Working paper No. 1 // *Micronutrient deficiency information system.* – Geneva : World Health Organization, 1993.

518. Wiersinga, W. M. T4 + T3 combination therapy: any progress? / W. M. Wiersinga // *Endocrine.* – 2019. – Vol. 66, N. 2. – P. 70–78. – DOI 10.1007/s12020-019-02052-2.

519. Wilson, R. B. Resistance to anoikis in transcoelomic shedding: the role of glycolytic enzymes / R. B. Wilson, W. Solass, R. Archid [et al.] // *Pleura Peritoneum.* – 2019. – Vol. 4, N. 1. – P. 20190003. – DOI 10.1515/pp-2019-0003.

520. Wolter, P. Evaluation of thyroid dysfunction as a candidate surrogate marker for efficacy of sunitinib in patients (pts) with advanced renal cell cancer (RCC) / P. Wolter, C. Stefan, B. Decallonne [et al.] // *ASCO Meeting Abstracts.* – 2008. – P. 5126.

521. Wu, S. Chemokine IL-8 and chemokine receptor CXCR3 and CXCR4 gene expression in childhood acute lymphoblastic leukemia at first relapse / S. Wu, R. Gessner, T. Taube [et al.] // *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* – 2006. – Vol. 28, N. 4. – P. 216–220. – DOI 10.1097/01.mph.0000212908.14642.a5

522. Yalcin, M. Tetraiodothyroacetic acid and tetraiodothyroacetic acid nanoparticle effectively inhibit the growth of human follicular thyroid cell carcinoma / M. Yalcin, D. J.

Bharali, E. Dyskin [et al.] // *Thyroid*. – 2010. – Vol. 20, N. 3. – P. 281–286. – DOI 10.1089/thy.2009.0249.

523. Yalcin, M. Tetraiodothyroacetic acid (tetrac) and tetrac nanoparticles inhibit growth of human renal cell carcinoma xenografts / M. Yalcin, D. J. Bharali, L. Lansing [et al.] // *Anticancer Res.* – 2009. – Vol. 29, N. 10. – P. 3825–3831.

524. Yalcin, M. Tetraiodothyroacetic acid (tetrac) and nanoparticulate tetrac arrest growth of medullary carcinoma of the thyroid / M. Yalcin, D. J. Dyskin, L. Lansing [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2010. – Vol. 95, N. 4. – P. 1972–1980. – DOI 10.1210/jc.2009-1926.

525. Yalcin, M. Response of human pancreatic cancer cell xenografts to tetraiodothyroacetic acid nanoparticles / M. Yalcin, H. Y. Lin, T. Sudha [et al.] // *Horm. Cancer*. – 2013. – Vol. 4, N. 3. – P. 176–185. – DOI 10.1007/s12672-013-0137-y.

526. Yang, Y. S. H. Herbal medicines attenuate pd-11 expression to induce anti-proliferation in obesity-related cancers / Y. S. H. Yang, Z. L. Li, Y. J. Shih [et al.] // *Nutrients*. – 2019. – Vol. 11, N. 12. – pii: E2979. – DOI 10.3390/nu11122979.

527. Yao, X. High expression of CXCR4 and CCR7 predict poor survival in gallbladder cancer / X. Yao, L. Zhou, Y. Chen [et al.] // *J. Int. Medl. Res.* – 2011. – Vol. 39, N. 4. – P. 1253–1264. – DOI 10.1177/147323001103900413

528. Yasar, Z. A. Can non-thyroid illness syndrome predict mortality in lung cancer patients? A prospective cohort study / Z. A. Yasar, C. Kirakli, U. Yilmaz [et al.] // *Horm Cancer*. – 2014. – Vol. 5, N. 4. – P. 240–246. – DOI 10.1007/s12672-014-0183-0.

529. Yeh, N. C. Hyperthyroidism and thyroid cancer risk: a population-based cohort study / N. C. Yeh, C. W. Chou, S. F. Weng [et al.] // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. – 2013. – Vol. 121. – P. 402–406. – DOI 10.1055/s-0033-1341474.

530. Yen, C. C. Mediation of the inhibitory effect of thyroid hormone on proliferation of hepatoma cells by transforming growth factor-beta / C. C. Yen, Y. H. Huang, C. Y. Liao [et al.] // *J. Mol. Endocrinol.* – 2006. – Vol. 36, N. 1. – P. 9–21. – DOI 10.1677/jme.1.01911.

531. Yi, H. S. Implications of Mitochondrial Unfolded Protein Response and Mitokines: a Perspective on Fatty Liver Diseases / H. S. Yi // *Endocrinol. Metab.* (Seoul). – 2019. – Vol. 34, N. 1. – P. 39–46. – DOI 10.3803/EnM.2019.34.1.39.

532. Yung, W. K. Glioblastoma multiforme: treatment with radiation and triiodothyronine / W. K. Yung, W. Steward, J. E. Marks [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1976. – Vol. 1. – P. 645–650.

533. Zaletaev, D. V. DNA diagnostics in oncology / D. V. Zaletaev // *Molecular Biology.* – 2000. – Vol. 34, N 4. – P. 578–589.

534. Zhang, P. Tetraiodothyroacetic acid and transthyretin silencing inhibit pro-metastatic effect of L-thyroxin in anoikis-resistant prostate cancer cells through regulation of MAPK/ERK pathway / P. Zhang, L. Chen, Y. Song [et al.] // *Exp. Cell. Res.* – 2016. – Vol. 347. – P. 350–359. – DOI 10.1016/j.yexcr.2016.08.019.

535. Zhang, Y. Thyroid hormones and mortality risk in euthyroid individuals: the Kangbuk Samsung health study / Y. Zhang, Y. Chang, S. Ryu [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2014. – Vol. 99. – P. 2467–2476. – DOI 10.1210/jc.2013–3832.

536. Zu, G. Meta-analysis of the prognostic value of C-C chemokine receptor type 7 in patients with solid tumors / G. Zu, B. Luo, Y. Yang [et al.] // *Cancer. Manag. Res.* – 2019. – Vol. 11. – P. 1881–1892. – DOI 10.2147/CMAR.S190510.