

© Team of authors, 2025 / © Коллектив авторов, 2025

3.1.19. Endocrinology, 3.3.3. Pathological physiology, 3.1.6. Oncology, radiation therapy /

3.1.19. Эндокринология, 3.3.3. Патологическая физиология, 3.1.6. Онкология, лучевая терапия

The role of TSH signaling in oncogenesis

I.V. Reshetov¹, V.A. Lazarenko², I.V. Stanoevich², A.D. Kukharenek²,
N.L. Lysovolenko³, V.V. Khvostovoy^{2,3}

¹FSAEI HE I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

²FSBEI HE Kursk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Kursk, Russia

³RBHI G.E. Ostroverkhov Kursk Oncology Scientific and Clinical Center, Kursk, Russia

Contacts: Vladimir Vladimirovich Khvostovoy – vkhvostovoi@yandex.ru

Роль ТТГ-сигналинга в онкогенезе

И.В. Решетов¹, В.А. Лазаренко¹, И.В. Станоевич², А.Д. Кухаренок²,
Н.Л. Лысоволенко³, В.В. Хвостовой^{2,3}

¹ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава РФ, Москва, Россия

²ФГБОУ ВО Курский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Курск, Россия

³ОБУЗ Курский онкологический научно-клинический центр им. Г.Е. Островерхова комитета здравоохранения Курской области, Курск, Россия

Контакты: Хвостовой Владимир Владимирович – vkhvostovoi@yandex.ru

TSH信号在肿瘤发生中的作用

I.V. Reshetov¹, V.A. Lazarenko², I.V. Stanoevich², A.D. Kukharenek²,
N.L. Lysovolenko³, V.V. Khvostovoy^{2,3}

¹俄罗斯联邦卫生部第一莫斯科国立医科大学, 莫斯科, 俄罗斯

²俄罗斯联邦卫生部库尔斯克国立医科大学, 库尔斯克, 俄罗斯

³G.E. Ostroverkhov库尔斯克癌症研究与临床中心, 库尔斯克, 俄罗斯

联系方式: Vladimir Vladimirovich Khvostovoy — 邮箱: vkhvostovoi@yandex.ru

The review considers the current knowledge about the structure of the thyroid-stimulating hormone (TSH) receptor, its functions in various organs and tissues, the mechanisms of stimulating action of TSH on the synthesis of thyroid hormones, and the influence of TSH signaling on cell proliferation and differentiation in the context of evolutionary genetics and the hierarchical target organ regulation of pituitary hormones. Thyroid-stimulating hormone and its associated receptor (TSHR) are crucial for proliferation of thyrocytes and realization of their functional activity. In addition, according to modern ideas, the TSH/TSHR complex is considered an important modulator of oncogenesis and tumor progression. The interaction of the G-protein-coupled receptor (GPCR) and the ligand initiates a number of signaling cascades directly involved in cell proliferation and survival not only in normal tissues, but also in pathologically altered extra-thyroid organs and the thyroid gland. The relationship of hypo- and hyperthyroid states with the risk of promotion of tumors of various localization, the types of thyroid hormone influence on cellular metabolism are also considered. In addition to the most studied role – regulation of basal metabolism, the most important function of T3 and T4 is to control cell migration and differentiation via both genomic and non-genomic effects, which plays a key role in the process of ontogenesis and should be investigated as a tumor growth mechanism. Most studies, both in vivo and in humans, observe the association of hypothyroidism with decreased cancer incidence and tumor growth rate. Some publications demonstrate a smaller proportion of lymph node involvement, a higher rate of localized forms, lower mortality in cancer patients with hypothyroidism, while other studies show a correlation between hyperthyroidism and increased cancer risk, larger primary tumors, regional metastasis, and decreased survival of cancer patients. However, the study design features, lack of data on the age, gender, tumor molecular subtype, ethnicity, region of residence, iodine availability, grade of thyroid function suppression after the anticancer treatment are extremely important for each clinical case due to the ambiguity of the thyroid hormone effect on tumor progression in various cancers. It is important to note that although direct monitoring of thyroid function, including free T4 and TTH, is necessary, it is not sufficient to assess the thyroid status of a patient. The profile of plasma binding proteins, tissue metabolism, receptor profile, the direct effect of thyrotropin releasing factor and TSH on tissues, the presence, concentration, and type of the thyroid stimulating hormone receptor autoantibodies are important, and further scientific research is required in this direction. In this review, 106 publications from the Scopus, PubMed, Web of Science biomedical literature databases were analyzed, and 72 publications were included.

Keywords: TSH, TSH receptor, oncogenesis, carcinogenesis, hyperthyroidism, hypothyroidism, TSH-signaling, CREB, thyroid dysfunction, thyroid cancer

Conflicts of interest. The authors have no conflicts of interest to declare.

Funding. There was no funding for this study

For citation: Reshetov I.V., Lazarenko V.A., Stanoevich I.V., Kukharenek A.D., Lysovolenko N.L., Khvostovoy V.V. The role of TSH signaling in oncogenesis. Head and neck. Russian Journal. 2025;13(1):113–125

Doi: 10.25792/HN.2025.13.1.113-125

The authors are responsible for the originality of the data presented and the possibility of publishing illustrative material – tables, drawings, photographs of patients.

В контексте эволюционной генетики и иерархической оси регуляции органов-мишеней гипоталамических гормонов в обзоре рассмотрены современные представления о строении рецептора тиреотропного гормона (ТТГ), его функциях в различных органах и тканях, механизмах стимулирующего действия ТТГ на синтез тиреоидных гормонов, влиянии ТТГ-сигналинга на процессы пролиферации и дифференцировки клеток. ТТГ и связанный с ним рецептор (ТТГР) имеют решающее значение для пролиферации тироцитов и осуществления их функциональной активности. Кроме того, по современным представлениям, комплекс ТТГ/ТТГР считается важным модулятором онкогенеза и прогрессирования опухолей. Взаимодействие рецептора, связанного с G-белком (GPCR), и лиганда запускает целый ряд сигнальных каскадов, непосредственно участвующих в пролиферации и выживании клеток не только в нормальных тканях, но и в патологически измененных экстра-тиреоидных органах и щитовидной железе (ЩЖ). Также рассмотрена связь гипо- и гипертиреодных состояний с риском инициации и промоции опухолей различной локализации, типы влияния гормонов ЩЖ на клеточный метаболизм. Помимо наиболее изученной роли – регуляции основного обмена, важнейшей функцией Т3 и Т4 является управление миграцией и дифференцировкой клеток посредством реализации как геномных, так и негеномных эффектов, что играет ключевую роль в процессе онтогенеза, а также должно учитываться при изучении механизмов опухолевого роста. Для большинства исследований как *in vivo*, так и в человеческой популяции прослеживается взаимосвязь гипотиреоза со снижением частоты развития ряда онкологических заболеваний и скорости роста опухолей. Некоторые публикации свидетельствуют о меньшем вовлечении лимфатических узлов, большей частоте локализованных форм, более низкой смертности у онкологических пациентов с гипотиреозом, в то время как в других работах продемонстрирована положительная корреляция гипертиреоза и риска развития, размера первичной опухоли, регионарного метастазирования рака, низкой выживаемости онкологических больных. Однако особенности дизайна исследований, нередкий недоучет возраста, пола, молекулярного подтипа опухоли, этнической принадлежности пациентов, региона проживания, йодной обеспеченности, степени угнетения функции ЩЖ на фоне проводимого противоопухолевого лечения являются крайне важными для анализа факторами в каждом отдельном клиническом случае ввиду неоднозначности влияния тиреоидных гормонов на скорость опухолевой прогрессии при различных типах неоплазий. Важно отметить, что при всей необходимости непосредственного мониторинга функции ЩЖ, включающего определение свободного Т4 и ТТГ, судить о тиреоидном статусе пациента на этом основании можно не в полной мере. Имеет значение профиль плазменных связывающих белков, тканевый метаболизм, рецепторный профиль, прямое влияние тиролиберина и ТТГ на ткани, наличие, концентрация и вариант действия антител к рецепторам гормонов тиреоидной оси, что делает актуальными дальнейшие научные изыскания в этом направлении. При подготовке обзора был проведен анализ 106 публикаций из информационных баз биомедицинской литературы Scopus, PubMed, Web of Science, в обзор включено 72 публикации.

Ключевые слова: ТТГ, ТТГ-рецептор, онкогенез, канцерогенез, гипертиреоз, гипотиреоз, ТТГ-сигналинг, CREB, тиреоидная дисфункция, рак щитовидной железы

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Решетов И.В., Лазаренко В.А., Станоевич И.В., Кухаренок А.Д., Лысоволенко Н.Л., Хвостовой В.В. Роль ТТГ-сигналинга в онкогенезе. Head and neck. Голова и шея. Российский журнал. 2025;13(1):113–125

Doi: 10.25792/HN.2025.13.1.113-125

Авторы несут ответственность за оригинальность представленных данных и возможность публикации иллюстративного материала – таблиц, рисунков, фотографий пациентов.

在进化遗传学和垂体激素靶器官调节的层次轴的背景下，本综述考虑了关于促甲状腺激素受体（TSH）的结构、其在各种器官和组织中的功能、TSH 刺激甲状腺激素合成的机制以及 TSH 信号对细胞增殖和分化的影响的当前知识。促甲状腺激素及其相关受体（TSHR）对甲状腺细胞的增殖及其功能活动的实现至关重要。此外，根据现代观点，TSH/TSHR 复合物被认为是肿瘤发生和肿瘤进展的重要调节剂。G 蛋白偶联受体（GPCR）和配体的相互作用启动了许多信号级联，这些信号级联不仅在正常组织中，而且在病理改变的甲状腺外器官和甲状腺中都直接参

与细胞增殖和存活。还考虑了甲状腺功能减退和亢进与各种部位肿瘤发展风险之间的关系，以及甲状腺激素类型对细胞代谢的影响。此外，对于研究最多的作用——基础代谢调节，T3 和 T4 最重要的功能是通过实施基因组和非基因组效应来控制细胞的迁移和分化，这在个体发育过程中起着关键作用，也应在肿瘤生长机制的研究中加以考虑。对于大多数研究，无论是在体内还是在人类群体中，都追踪了甲状腺功能减退与肿瘤疾病发病率下降和肿瘤生长速度下降之间的关系。一些出版物表明，甲状腺功能减退的癌症患者淋巴结受累较少、局部形式发生率较高、死亡率较低，而其他研究表明甲状腺功能亢进与癌症发展风险、原发肿瘤大小、癌症局部转移和癌症患者低生存率之间存在正相关性。然而，由于甲状腺激素对各种肿瘤类型肿瘤进展速度的影响尚不明确，研究设计的特点、经常低估年龄、性别、肿瘤分子亚型、患者种族、居住地区、碘可用性、抗肿瘤治疗后甲状腺功能抑制程度等因素对于每个临床病例的分析都极为重要。值得注意的是，尽管需要直接监测甲状腺功能，包括测定游离 T4 和 TSH，但不可能完全根据这些指标判断患者的甲状腺状态。血浆结合蛋白的概况、组织代谢、受体概况、促甲状腺激素释放激素和 TSH 对组织的直接影响、甲状腺激素受体抗体的存在、浓度和作用类型都很重要，它们决定了进一步在此方向进行科学研究的相关性。分析了来自 Scopus、PubMed 和 Web of Science 等生物医学文献数据库的 106 篇出版物，其中 72 篇出版物被纳入评论。

关键词: TSH, TSH受体, 肿瘤发生, 癌发生, 甲亢, 甲减, TSH信号, CREB, 甲状腺功能障碍, 甲状腺癌

利益冲突声明: 作者声明不存在利益冲突。

资助声明: 本研究未获得任何资助支持。

引用格式: Reshetov I.V., Lazarenko V.A., Stanoevich I.V., Kukharenek A.D., Lysovolenko N.L., Khvostovoy V.V. The role of TSH signaling in oncogenesis. *Head and neck. Russian Journal.* 2025;13(1):113–125

Doi: 10.25792/HN.2025.13.1.113-125

作者声明: 作者对所提供数据的原创性及插图 (表格、图片、患者照片) 的发表合法性负责。

Введение

В последние годы отмечается нарастающий интерес онкологов, занимающихся изучением закономерностей опухолевого роста, к тиреотропному гормону (ТТГ) и его мембранному рецептору (ТТГР). С одной стороны, это связано с сопряжением функции ключевых регуляторных систем многоклеточных организмов: эндокринной, иммунной и нервной [1, 2], и рассмотрением онкогенеза с позиций эволюционной изменчивости и адаптации вида [3], а, с другой, обусловлено появлением публикаций, прослеживающих связь между ТТГ-зависимой функцией щитовидной железы (ЩЖ) с риском возникновения и особенностями течения злокачественных опухолей экстра-тиреоидной локализации [4–7]. Описательные исследования по этому вопросу носят противоречивый характер, что можно объяснить отсутствием учета внешних, популяционных и индивидуальных факторов, в т.ч. возраста и пола лиц, включенных в исследование. Доминирование одностороннего восприятия клиницистами ТТГ только как пептидного фактора аденогипофиза, регулирующего синтез и секрецию тиреоидных гормонов (ТГ), по-видимому, служит одной из основных причин недооценки его самостоятельной роли в других биологических процессах: дифференцировке и функции клеток иммунной и нервной систем, фибробластов, адипоцитов и др. Однако, с позиций эволюционной генетики, как экстра-тиреоидные функции гипофизарного ТТГ, так и экстрагипофизарная продукция ТТГ с последующим паракринным действием становятся очевидными.

Способность захватывать йод и встраивать его в органические молекулы отмечена у растений, беспозвоночных и позвоночных животных. По мере усложнения строения живых систем и возникновения потребности более тонкого дистанционного регулирования сопряженных процессов, обеспечивающих выживание, появилась необходимость формирования оси «тироли-

берин-ТТГ-тиреоидные гормоны-внутриклеточные сигнальные молекулы в периферических тканях» с механизмами отрицательной обратной связи и тонкой подстройки системы [1, 2]. Непосредственную чувствительность экстра-тиреоидных тканей к ТТГ возможно предположить, анализируя филогенетические сроки появления данного гормона и ЩЖ [8].

Особенности строения и регуляции взаимодействия ТТГР с лигандом

Сведения о молекулярно-биологических («омиксных») особенностях регуляции синтеза и секреции гипофизарного ТТГ постоянно пополняются. Именно от уровня свободного тироксина (Т4) в сыворотке крови зависит осуществление механизма отрицательной обратной связи как на уровне гипоталамуса, так и гипофиза. В специализированных астроцитах, выстилающих дно третьего желудочка, под действием дейодиназы 2 типа происходит превращение Т4 в трийодтиронин (Т3) с последующим транспортом в нейроны паравентрикулярных ядер гипоталамуса, ответственных за продукцию ТТГ-рилизинг-фактора (тиролиберина), тонически стимулирующего экспрессию гена β-субъединицы ТТГ по фосфоинозитольному пути передачи сигнала, а также депонирование и секрецию ТТГ [9]. Причем тиролиберин обеспечивает также N-гликозилирование обеих субъединиц ТТГ, что необходимо для приобретения активной конформации [8] и предотвращения быстрого клиренса из системного кровотока. Итальянскими исследователями отмечено повышение биоактивности молекулы ТТГ у пациентов с резистентностью к ТГ [10].

Негликозилированный ТТГ не способен связывать собственные рецепторы [11]. Дегликозилированные по N-концевому участку молекулы ТТГ выступают в качестве конкурентных антагонистов N-гликозилированных молекул гормона и антител,

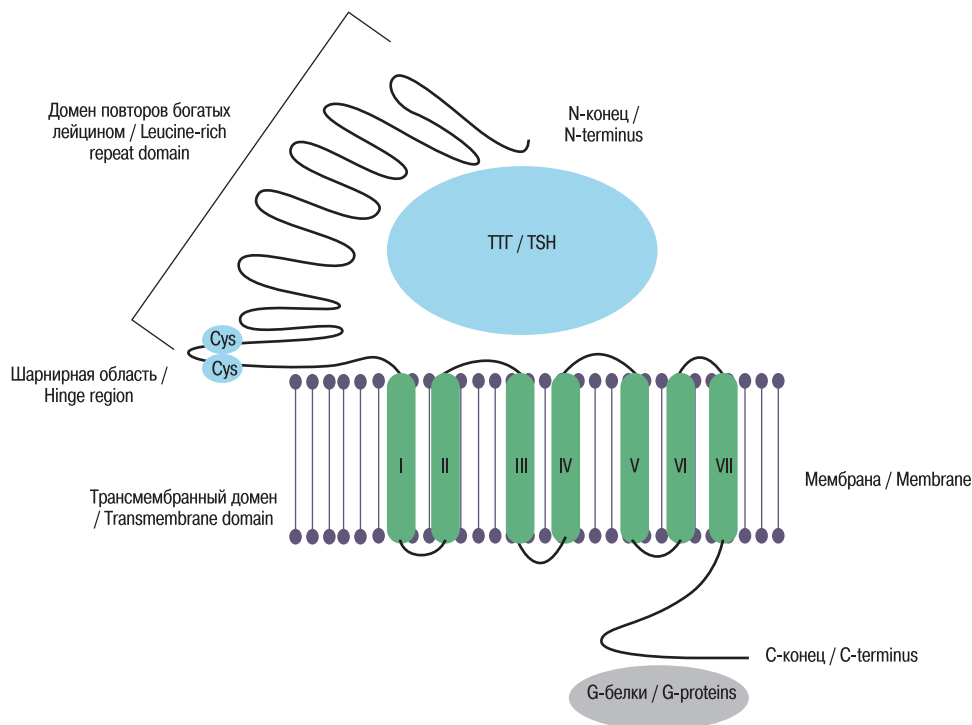


Рис. 1. Строение рецептора тиреотропного гормона (ТТГР)

Figure 1. The structure of thyroid-stimulating hormone receptor (TSHR)

стимулирующих его рецептор (ТТГР). Состав олигосахаридной части молекулы ТТГ также определяет его биологическую активность: уменьшение доли фукозы и увеличение содержания сиаловых кислот может клинически реализовываться во вторичный гипотиреоз [12].

Т3 подавляет экспрессию ТТГ-релизинг фактора за счет связывания с TR- β 2 рецепторами. Отрицательная обратная связь, реализуемая на уровне гипоталамуса, помимо дейодиназы 2 типа, может модулироваться катехоламинами, лептином, нейропептидом Y, меланоцитстимулирующим гормоном, соматостатином, интерлейкином-1 β (ИЛ-1 β), ИЛ-6, фактором некроза опухолей α (ФНО- α), что отражает многоуровневый принцип сопряжения регуляторных систем организма и многофункциональность гормонов, цитокинов и нейропептидов [13]. Продукция тиролиберина обнаружена и в других отделах головного и спинного мозга, а также С-клетках ЩЖ, миокарде, простате и яичках, что указывает и на дополнительные функции данного белка [8]. На примере лабораторных крыс показан тиролиберин-зависимый эффект ангиотензина II на экспрессию предсердного натрийуретического пептида, коллагена I и III типов, TGF- β . Установлено, что подавление экспрессии тиролиберина в кардиомиоцитах предотвращает гипертрофию и фиброз левого желудочка под действием ангиотензина II [14]. Трансгенные мыши с гиперэкспрессией тиролиберина демонстрировали усиление аппетита, жажду, меньшую массу тела, повышенное артериальное давление, частоту сердечных сокращений и двигательную активность [15]. Для ТТГ-релизинг фактора и сходных по строению пептидов установлены кардиопротективный, нейропротективный, антивозрастной эффекты, а также положительное влияние на фертильность [16].

ТТГ с биохимических позиций представляет собой гликопротеин, состоящий из двух субъединиц: α – общая для люте-

инизирующего, фолликулостимулирующего и хорионического гонадотропного гормонов, и β , обеспечивающая связывание с ТТГР. Секрция гипофизарного ТТГ в кровь носит пульсирующий (каждые 1–2 часа) и циркадный характер с достижением максимума в ночные часы. Концентрация свободного Т4 в крови является основным фактором, непосредственно подстраивающим поступление ТТГ в системный кровоток по принципу отрицательной обратной связи. При этом его действие в тиротрофах реализуется как за счет дейодинизации, так и прямого угнетения экспрессии гена β -субъединицы ТТГ. Подавление секреции ТТГ описано для соматостатина, кортизола, дофамина, ФНО- α , ИЛ-1 β и ИЛ-6. Потенцирующий эффект при взаимодействии ТТГ со своим рецептором оказывают инсулиноподобные факторы роста (ИФР), в первую очередь – ИФР-1 [17]. Повышение концентрации ТТГ, помимо первичного гипотиреоза, наблюдается при синдроме резистентности к ТТГ или ТГ на фоне реконвалесценции после тяжелых заболеваний, недостаточности йода, тиротропиноме, хронической надпочечниковой недостаточности, некоторых психических заболеваниях, например биполярных расстройствах [13].

Помимо ТТГ, стимулирующее действие на ТТГР установлено для белка, состоящего из двух гликопротеиновых субъединиц: GPA2 и GPB5, обладающих 26 и 43% гомологией с β -субъединицей ТТГ [18]. Данная молекула впервые выделена североамериканскими исследователями и названа тиростимулином [19], однако ее биологическое значение до сих пор не установлено. Тиростимулин обнаружен в сетчатке глаза, костной ткани, женских и мужских гонадах, где, по-видимому, играет паракринную роль [20–22].

Широко известен факт, что в условиях аутоиммунизации активировать ТТГР могут стимулирующие антитела, в связи с чем повышается риск дифференцированного рака ЩЖ и эндо-

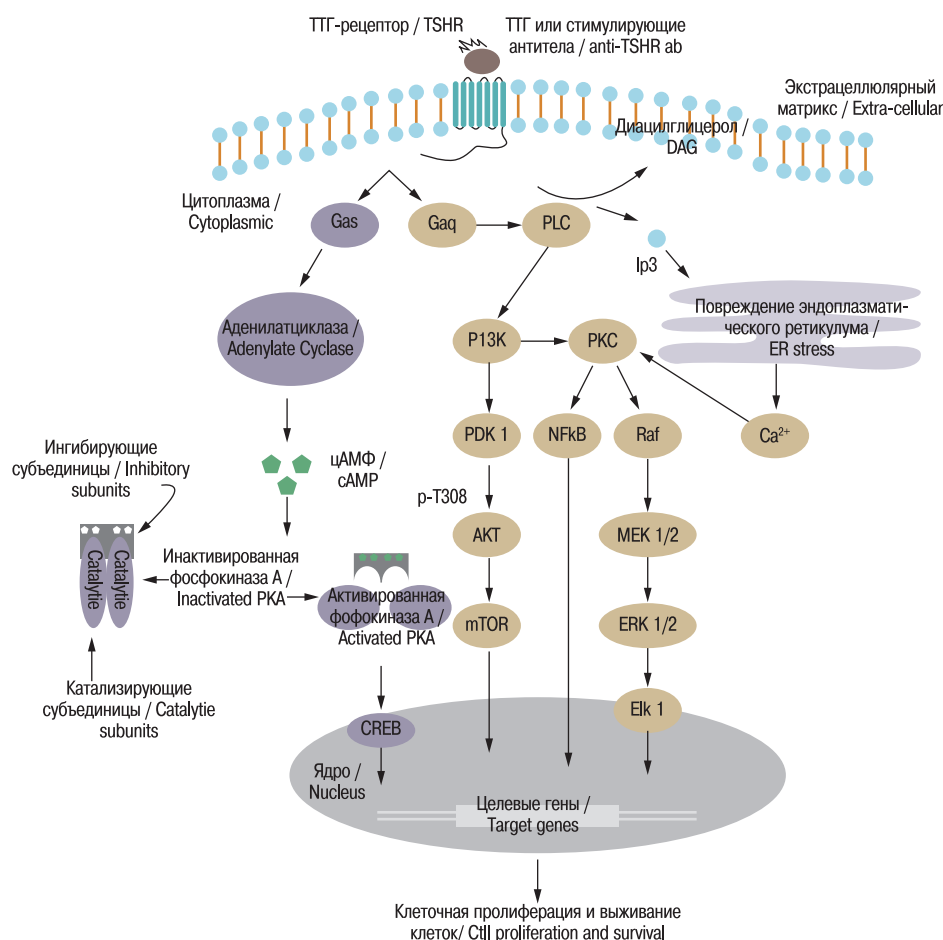


Рис. 2. Сигнальные пути ТТГ-рецептора

Figure 2. Signaling pathways of the TSH receptor

кринной офтальмопатии. Однако другие негативные эффекты длительной активации ТТГР только начинают привлекать внимание исследователей [17].

ТТГР в ЩЖ локализуется на базолатеральной мембране фолликулярных клеток. Его активация приводит как к стимуляции пролиферации, так к дифференцировке фолликулярных клеток. Молекулярным признаком последней является повышение экспрессии натрий-йодидного транспортера, тиреоидной пероксидазы, тиреоглобулина и др. [23]. Взаимодействие лиганд-ТТГР и вызываемый каскад реакций схематично отражены на рис. 1, 2.

ТТГ-сигналинг и проонкогенные каскады

Функционирование лиганд-рецепторного комплекса ТТГ-ТТГР является необходимым условием внутриутробного развития ЩЖ [24]. ТТГР по структуре сходен с рецепторами гонадотропинов и относится к суперсемейству рецепторов, сопряженных с G-белком (GPCR). Характерной особенностью GPCR является трансмембранный домен, включающий 7 гидрофобных спирализованных участков, соединенных тремя внеклеточными и тремя цитоплазматическими гидрофильными петлями, а также наличие N-концевого внеклеточного и C-концевого цитоплазматического доменов [5, 13, 25–27]. Стимулирующий эффект ТТГ на синтез ТГ реализуется посредством связывания гормона с экстрацеллюлярным доменом ТТГР, что дестабилизирует

неактивную конформацию молекулы и запускает цепочку «многоканальной» (авт.) передачи сигнала [17]. Подобная особенность обусловлена значительным числом активных конформаций рецептора, что обеспечивает взаимодействие с тем или иным типом гетеротримерных G-белков (Gs, Gi/o, Gq/11) или с регуляторными белками β-аррестинами [28–34]. Посредством Gs-белков активированный ТТГР передает сигнал аденилатциклазе, запуская цАМФ-зависимый каскад реакций; в то время как активация Gq/11 стимулирует фосфоинозитол-зависимую фосфолипазу C, Ca-зависимые сигнальные каскады и протеинкиназу C, что приводит в т.ч. к последующему усилению синтеза ТГ и делению клеток [26].

Среди белков, идентифицированных как потенциальные субстраты протеинкиназы A, отвечающих на прямое фосфорилирование цАМФ, выделяют фактор транскрипции CREB (cyclic AMP-response element-binding protein 1). Активации CREB каскадно включает экспрессию многих генов, усиливающих митогенные эффекты. Потенциальные сайты связывания с комплексом цАМФ-CREB обнаружены более чем у 4000 генов. Регуляция активности CREB осуществляется путем фосфорилирования того или иного аминокислотного остатка и/или формирования комплекса со специализированным связывающим белком. Данная варибельность зависит от внешних условий и определяет спектр дальнейших путей передачи сигнала в клетке. В физиологических условиях CREB экспрессируется в клетках,

содержащих ядро. Значительная роль гиперэкспрессии CREB доказана при многих типах эпителиальных и мезенхимальных опухолей: раке молочных желез, яичников, легких, пищевода, желудка, поджелудочной железы, печени, почек, простаты, меланоме, опухолях центральной нервной системы, острых лейкозах, лимфоме Ходжкина. Четко прослежена корреляция с общей и безрецидивной выживаемостью больных, эффективностью применяемого лекарственного лечения [35]. Однако в различных гистологических типах неоплазий, в т.ч. в пределах одной локализации, связь носит разнонаправленный характер. Основные CREB-опосредованные патогенетические механизмы стимуляции опухолевого роста отражены в табл. 1. Необходимо подчеркнуть, что в условиях гипоксии, характерной для опухолевого микроокружения, CREB находится в активированном и гиперфосфорилированном состоянии, что обуславливает многократное усиление передачи сигнала [35].

Посредством β -аррестинов осуществляется ТТГР-зависимый контроль эндоцитоза лиганд-рецепторных комплексов, фосфоинозитольного и MAPK-каскада, непосредственно участвующих в пролиферации и выживании клетки. Данный «многоканальный» механизм передачи сигнала высоко консервативен у позвоночных животных [17]. В целом, группа белков-аррестинов выполняет функцию временного и пространственного контроля передачи сигнала. В последние несколько лет описана новая группа α -аррестинов, у которых обнаружена противоопухолевая активность за счет подавления GPCR-сигналинга [36]. Аррестин ARDC3 продемонстрировал способность ингибировать *in vivo* инвазию и метастазирование тройного негативного рака молочных желез [37].

Фосфоинозитолкиназа (PI3K) располагается ниже на пути сигнальной трансдукции от рецепторов многих факторов роста и цитокинов, в т.ч. ТТГР. Косвенные доказательства роли PI3K при раке ЩЖ получены *in vitro* в результате применения ингибитора Akt (KP372-1), который подавляет пролиферацию и индуцирует апоптоз в клетках данной неоплазии [38]. Активирующие мутации Akt или инактивирующие PTEN (вышестоящий этап передачи сигнала) часто ассоциируются с раком ЩЖ. При тиреоидных карциномах обнаружены следующие причины снижения

активности или подавления экспрессии PTEN: потеря, редукция или несоответствующая субклеточная компартиментализация. Высказано предположение, что подавление экспрессии PTEN участвует в канцерогенезе высоко злокачественных форм или поздних стадий рака ЩЖ, а введение PTEN в клеточные линии вызывает остановку в G1-фазе и апоптоз в наиболее недифференцированных линиях опухоли. Более того, в 2005 г. итальянскими исследователями высказано предположение, что PI3K/Akt-путь активируется в опухолях ЩЖ онкопротеинами RET, которые ассоциируются с RAI (ShcC/N-Shc) и GAB 1 [39]. Кроме того, PI3K участвует в опосредованном инсулином или IGF-1 взаимодействии с ТТГ в реакциях синтеза ДНК в тироцитах [40].

Особенности экспрессии ТТГР в нормальных и опухолевых тканях

Многочисленные исследования показали присутствие рецептора ТТГР в различных тканях (табл. 2) [40].

На примере периорбитальной жировой ткани продемонстрирована роль ТТГР в дифференцировке фибробластов, в коже – в регуляции жизненного цикла волосяного фолликула и дифференцировке клеток эпидермиса. Во многих системах органов, в первую очередь гонадах, предполагается роль ТТГ-ТТГР как сезонного регулятора дифференцировки и функции. Посредством рецептора ТТГ принимает участие в регуляции иммунных реакций: участвует в обновлении, поддержании и дифференцировке мезенхимальных стволовых клеток костного мозга, стимулирует продукцию ФНО- α гемопозитическими клетками костного мозга, развитие Т-клеток в тимусе, пролиферацию НК, дендритных клеток, Т- и В-лимфоцитов. Под действием ТТГ дендритные клетки увеличивают фагоцитарную активность и продукцию провоспалительных цитокинов. Кроме того, активация ТТГР приводит к стимуляции неоплазии и пролиферации гладкомышечных клеток сосудов [40, 41]. Широкая экспрессия ТТГР в тканях свидетельствует о гораздо большем числе функций ТТГ, нежели контроль выработки ТГ [42].

Значительное число исследований продемонстрировало, что экспрессия ТТГР поддерживается в опухолевых клетках

Таблица 1. Ключевые признаки злокачественных новообразований и их связь с экспрессией и активацией CREB [35]
Table 1. Hallmarks of cancer and their correlation with CREB expression and activation

Резистентность к антипролиферативным сигналам <i>Insensitivity to anti-growth signals</i>	Активация p53/p53 activation Потеря контактного торможения/absence of contact inhibition Утрата связи с внеклеточным матриксом/loss of connection with the extracellular matrix
Уход от иммунного надзора <i>Immune escape</i>	Снижение экспрессии MHC I / <i>decreased expression of MHC I</i> Увеличение экспрессии ингибирующих иммунитет молекул/ <i>increased expression of immune-inhibiting molecules</i>
Инвазия и метастазирование <i>Invasion and metastasis</i>	Эпителиально-мезенхимальный переход/ <i>EMT</i> Секреция матриксных металлопротеиназ/ <i>secretion of matrix metalloproteinases</i>
Ангиогенез <i>Angiogenesis</i>	Усиленная продукция VEGF/ <i>release of VEGF</i> Сигналинг от VEGF и ангиопоэтина/ <i>signaling of VEGF and angiopoietin</i>
Усиленный метаболизм <i>Increased metabolism</i>	Эффект Варбурга/ <i>Warburg effect</i> Усиленная регуляция работы ферментов GLUT/ <i>upregulation of GLUT enzymes</i> Повышение HIF-1/ <i>increase of HIF-1</i>
Резистентность к апоптозу <i>Apoptosis resistance</i>	Инактивация PTEN/ <i>PTEN inactivation</i> Резистентность к аноиксису/ <i>anoikis resistance</i> Активация NF- κ B-пути/ <i>NF-κB activation</i>
Геномная нестабильность <i>Genome instability</i>	Нарушение систем репарации/ <i>defect of repair systems</i> Повышение чувствительности к мутагенам/ <i>increased sensitivity to mutagens</i> Повышение частоты мутаций/ <i>increased rates of mutations</i>
Опухоль-ассоциированное воспаление <i>Tumor-promoting inflammation</i>	Секреция ИЛ-6 и ИЛ-8/ <i>secretion of IL-6 and IL-8</i>

Таблица 2. Локализация рецепторов ТТГ и их потенциальная связь с развитием заболеваний [40]
 Table 2. Localization of TSH receptors and their potential connection with the development of diseases [40]

Ткань/орган <i>Tissue/organ</i>	Экспрессия <i>Expression</i>	Функция <i>Function</i>	Патогенетическое значение <i>Pathogenetic significance</i>
ЩЖ <i>Thyroid</i>	мРНК и белок <i>mRNA and protein</i>	Стимуляция метаболизма тироцитов <i>Stimulation of thyrocyte metabolism</i>	Рак ЩЖ <i>Thyroid cancer</i>
		Влияние на эмбриональное развитие <i>Influence on embryonic development</i>	Хронический аутоиммунный тиреоидит <i>Chronic autoimmune thyroiditis</i>
			Токсический многоузловой зоб, узловой зоб <i>Toxic multi-nodular goiter, nodular goiter</i>
			Семейный неаутоиммунный аутосомно-доминантный гипертиреоз <i>Familial non-autoimmune autosomal dominant hyperthyroidism</i>
Жировая ткань <i>Adipose tissue</i>	мРНК и белок <i>mRNA and protein</i>	Стимуляция термогенеза <i>Stimulation of thermogenesis</i>	Ожирение <i>Obesity</i>
		Регуляция липолиза <i>Regulation of lipolysis</i>	Повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний <i>Increased risk of cardiovascular diseases</i>
Эритроциты <i>Red blood cells</i>	Белок <i>Protein</i>	Регуляция конформации Na/K-АТФазы <i>Na/K-ATPase conformation</i>	-
Периорбитальные ткани <i>Periorbital tissue</i>	мРНК и белок <i>mRNA and protein</i>	Дифференцировка орбитальных фибробластов <i>Differentiation of orbital fibroblasts</i>	Офтальмопатия при болезни Грейвса <i>Ophthalmopathy in Graves' disease</i>
Почки <i>Kidneys</i>	мРНК и белок <i>mRNA and protein</i>	Влияние на почечную функцию через регуляцию ТТГ <i>Influence on renal function through regulation of thyroid hormones</i>	Иммунокомплексный нефрит при болезни Грейвса <i>Immunocomplex nephritis in Graves' disease</i>
Печень <i>Liver</i>	мРНК и белок <i>mRNA and protein</i>	Регуляция синтеза холестерина <i>Regulation of cholesterol synthesis</i>	- Гиперхолестеринемия <i>Hypercholesterolemia</i>
		Регуляция глюконеогенеза <i>Regulation of gluconeogenesis</i>	- Оксидативный стресс <i>Increased oxidative stress</i>
Клетки иммунной системы <i>Immune cells</i>	мРНК и белок <i>mRNA and protein</i>	Иммунорегуляция <i>Immune regulation</i>	Нарушение регуляции при неоплазиях <i>Immune dysregulation in cancer</i>
		Регуляция продукции ФНО- α <i>Regulation of TNF-α production</i>	
		Влияние на развитие Т-клеток <i>Influence on T-cell development</i>	
Гипоталамус <i>Hypothalamus</i>	мРНК и белок <i>mRNA and protein</i>	Регуляция приема пищи <i>Food intake regulation</i>	
		Влияние на регуляцию функции гонад <i>Influence on the regulation of gonadal function</i>	-
Гипофиз <i>Pituitary</i>	мРНК и белок <i>mRNA and protein</i>	Регуляция ультракороткой петли механизма отрицательной обратной связи <i>Ultra-short negative feedback mechanism</i>	-
Кардиомиоциты <i>Cardiomyocytes</i>	мРНК <i>mRNA</i>	Влияние на электрическую активность сердца <i>Influence on cardiac electric properties</i>	Нарушение реполяризации миокарда при гипотиреозе <i>Abnormal cardiac repolarization in hypothyroidism</i>
Кожа и волосяные фолликулы <i>Skin and hair follicles</i>	мРНК и белок <i>mRNA and protein</i>	Дифференцировка эпидермиса <i>Epidermis differentiation</i>	Дерматопатия при болезни Грейвса <i>Dermatopathy in Graves' disease</i>
		Регуляция экспрессии генов в волосяных фолликулах <i>Regulation of gene expression in hair follicles</i>	
Гладкомышечные клетки сосудов <i>Vascular smooth muscle</i>	мРНК и белок <i>mRNA and protein</i>	Стимуляция ангиогенеза <i>Stimulation of angiogenesis</i>	Усиление ангиогенеза при раке <i>Increased angiogenesis in cancer</i>
Яичники и яички <i>Ovary and testis</i>	мРНК и белок <i>mRNA and protein</i>	Регуляция продукции половых гормонов <i>Regulation of sex steroid production</i>	Негативное влияние на фертильность гипотиреоза <i>Negative effects of hypothyroidism on fertility</i>

при дифференцированном раке ЩЖ, а его активация играет проонкогенную роль. На мышиных моделях показано, что ТТГ, действуя через свой рецептор, стимулирует рост опухоли. Кроме того, получены данные, что активация ТТГР в опухолях ЩЖ индуцирует синтез фактора роста эндотелия сосудов, геномную нестабильность, способствует инвазии и уклонению от иммунного надзора [40].

Ряд исследований показали экспрессию и функциональную роль ТТГР при опухолях экстратиреоидной локализации: меланоме, глиоме/глиобластоме, раке легких, молочных желез, яичников и печени [6, 43, 44]. Так, недавнее исследование Z. Wu и соавт. (2022) выявило, что полученные из моноцитов дендритные клетки (moDCs) интенсивно экспрессировали α - и β -субъединицы ТТГ и являлись основным его источником в опухолевом микроокружении. ТТГ, высвобождаемый moDCs, способствует пролиферации и инвазии опухолей с высокой экспрессией ТТГР, например при раке ЩЖ и глиоме. ТТГ также индуцировал экспрессию PD-L1 через путь ТТГР-аденилатциклаза-протеинкиназа A-JNK-c-JUN. Антагонисты ТТГР препятствовали уклонению от противоопухолевого иммунитета благодаря ингибированию экспрессии PD-L1 в опухолевых и миелоидных клетках и усилению активации Т-эффекторов. В клеточных линиях с низкой экспрессией ТТГР: рак молочных желез (MCF 7), меланоме (B16-F10), подобной картины не наблюдалось [44].

Несмотря на кажущееся противоречие, очевидны результаты исследований, указывающих на важную роль ТТГР в поддержании дифференцированного фенотипа клеток рака ЩЖ. Местное или отдаленное прогрессирование, дедифференцировка клеток опухоли сопровождается снижением экспрессии ТТГР [40].

Роль ТГ и дейодиназ в опухолевом процессе

Важной и наиболее очевидной составляющей ТТГ-сигналинга служат ТГ: 3,5,3',5'-тетраид-*L*-тиронин (тироксин, или Т4) и 3,5,3'-триид-*L*-тиронин (триидотиронин, или Т3). Т4 фактически является прогормоном, превращающимся в Т3 под действием дейодиназ (DIO). Дейодинирование является первым этапом в процессе активации/инактивации гормонов ЩЖ и включает удаление одного атома йода из внешнего тирозильного кольца Т4 с образованием Т3. DIO1 и DIO2 катализируют дейодинирование внешнего кольца Т4 и его превращение в Т3. DIO3 катализирует дейодинирование внутреннего кольца Т4, что приводит к образованию неактивного реверсированного Т3 (pT3) [45]. DIO3 можно рассматривать в качестве основного физиологического инактиватора Т4, защищающего клетку от избыточных или «гомеостатически нецелесообразных» эффектов Т3. Становится очевидной адаптационное значение повышенных значений pT3 во время голодания, у пациентов отделений интенсивной терапии, а также в условиях внутриутробной гипоксии [46, 47].

Большая часть циркулирующего Т3 образуется в результате дейодинирования Т4 посредством DIO1, которая и находится в основном в ЩЖ. DIO2 в свою очередь отвечает за локальную выработку Т3 внутри клеток, и присутствие этого фермента обнаружено в таких органах, как гипофиз и гипоталамус, улитка, бурая жировая ткань, кости, мышцы, сердце и центральная нервная система [45, 48]. Уровень DIO2 повышается у пациентов с гипотиреозом и понижается у пациентов с гипертиреозом. Это способствует поддержанию концентрации Т3 не только в плазме, но и на тканевом уровне [48].

DIO являются продуктами различных генов и по структуре представляют собой димерные интегральные мембранные белки массой около 60 кДа с трансмембранным доменом, включающим первые 30–40 аминокислот. В активном центре располагается модифицированная аминокислота селеноцистеин (SeCys), которая и придает каталитическую активность. При физиологическом pH SeCys ионизируется и действует как донор электронов, непосредственно делая возможной реакцию дейодинирования. Все три фермента различаются по локализации в клетке: DIO1 и DIO3 находятся на плазматической мембране, тогда как DIO2 находится в эндоплазматическом ретикулуме в непосредственной близости к ядру. Каталитические глобулярные домены DIO1 и DIO2 обращены к цитозолю, тогда как молекулы DIO3, включая каталитический домен, в основном выступают во внеклеточное пространство. DIO3 быстро проникает в клетки через везикулы эндосом и рециркулируется обратно на поверхность клетки. Клеточное расположение трех дейодиназ функционально связано с их ролью в поддержании равновесия с плазменным компартментом. Присутствие DIO1 в плазматической мембране связано с его ролью в поддержании баланса с уровнем Т3 в плазме, тогда как DIO2-опосредованная активация ТГ в основном завершается в ядерном компартменте. Несмотря на то что каталитический домен DIO3 находится на внешней стороне плазматической мембраны, он также был обнаружен в эндосомах, что позволяет предположить, что DIO3 функционирует через эндосомно-опосредованный механизм. Было выдвинуто предположение, что реакция, катализируемая DIO3, может происходить внутри везикул эндосом, посредством которых активно транспортируются ТГ [49, 50].

Помимо наиболее изученной роли – регуляции основного обмена, важнейшей функцией Т3 является управление миграцией и дифференцировкой клеток, что играет ключевую роль в процессе онтогенеза и должно учитываться при изучении механизмов опухолевого роста. Доказано, что Т3/Т4 и TSHR играют крайне важную роль в предгравидарном и гравидарном ремоделировании эндометрия [51]. Кроме того, Т3 и Т4 необходимы уже на самых ранних этапах развития эмбриона как для общего увеличения массы, так и запуска отдельных дифференцировочных процессов. «Ростовое и дифференцировочное значение ЩЖ» как у растений, так и животных, подробно отражено в монографии представителя выдающейся советской школы экспериментальной эндокринологии профессора Н.Б. Медведевой (1946) [52]. Особую роль Т4 и Т3 приобретают для формирования центральной нервной системы человека и его когнитивного потенциала. Помимо этого ТГ способствуют терминальной дифференцировке тканей и модифицируют эффекты глюкокортикостероидов, что важно для интранатальной адаптации плода и ранней неонатальной адаптации новорожденного [53].

В контексте изучения онкогенеза с позиций эволюции вида особое звучание приобретает значение ТГ в метаморфозе амфибий, впервые показанное J.P. Gudernatch (1912) [54]. Биосинтез и регуляция внутриклеточной концентрации свободных Т4 и Т3 являются основными лимитирующими факторами сроков метаморфоза. Низкие уровни свободных Т4 и Т3 приводят к увеличению доли свободных сайтов связывания с ДНК, что ведет к подавлению экспрессии генов, задействованных в метаморфозе органов и их систем [55].

Важным аспектом изучения является система белков плазмы, связывающая Т4 и Т3. Помимо Т4-связывающего глобулина (ТГ), Т4-связывающего преальбумина (ТСПА) и альбумина,

свойство связывать и регулировать тканевое поступление ТГ обнаружено у аполипопротеинов (apoA-I, apoA-II, apoA-IV, apoB-100, apoC-1, apoC-II, apoC-III, apoE) и нормальных иммуноглобулинов плазмы (IgM, IgY и IgA) [56]. Кроме транспортной и буферной функций, широкий спектр белков плазмы, связывающих ТГ, обуславливает тропизм поступления Т4 и Т3 в те или иные ткани или клетки. Так, система мононуклеарных фагоцитов инернализирует комплекс Т4-ТСГ, гепатоциты транслоцируют через плазматическую мембрану Т3-ТСПА и Т4-ТСПА, фибробласты активно используют Т4 под действием apoA-I, плацента интенсивно связывает Т3 в присутствии IgM [56].

Т3 действует как основной гормон, опосредующий метаболическую активность посредством образования комплексов с различными типами рецепторов (ТР). В соответствии с номенклатурой, выделяют несколько типов рецепторов, различающихся расположением и функцией. Наиболее вероятно, что именно тип лиганд-рецепторного взаимодействия определяет непосредственный фенотипический эффект в клетке. Экспрессионный профиль рецепторов в том или ином органе, или опухоли является молекулярной основой стимулирующего или ингибирующего влияния ТГ. Помимо «классических» геномных эффектов Т3 и, возможно, его метаболитов, которые обеспечиваются цитоплазматическими и мембранными рецепторами. Классификация F. Flamant и соавт. (2017) типов действия ТГ приведена в табл. 3 [57].

Внеядерные сигнальные пути гормонов ЩЖ задействуют как Т3, Т4 и их метаболиты. Мембраноопосредованный сигналинг запускает модификацию внутриклеточной концентрации вторичных мессенджеров, в т.ч. ионов кальция. Важным сайтом для связывания ТГ на плазматической мембране является интегрин $\alpha\text{v}\beta3$. Он включает в себя два субсайта: (i) S1, который связывает Т3, и (ii) S2, который может связывать как Т3, так и Т4. Связывание Т3 с S1 запускает PI3K-путь, а с S2 – активацию MAPK/ERK1/2-пути сигнальной трансдукции, что в свою очередь стимулирует пролиферацию клеток и является благоприятным фоном онкогенеза. Примечательно, что злокачественные клетки характеризуются повышением экспрессии интегрин $\alpha\text{v}\beta3$ [58].

ТГ способны инициировать и промотировать опухолевый рост посредством стимуляции пролиферации ангиогенеза, уклонения от апоптоза, стимуляции инвазии и метастазирования, в т.ч. за счет уменьшения контактного торможения, изменения профиля экспрессии ферментов, участвующих в метаболизме, что способствует реализации эффекта Варбурга [59]. Важнейшим свойством Т3 и Т4 является способность инициировать рекрутирование и дифференцировку мезенхимальных стволовых клеток стромы опухолей через интегрин $\alpha\text{v}\beta3$ [60].

В других условиях может быть реализован антионкогенный эффект гормонов ЩЖ за счет поддержания стабильности генома, подавления пролиферации, миграции и метастазирования, поддержания аэробного метаболизма, стимуляции апоптоза [61]. Кроме того, еще одним свойством ТГ, которое в полной мере задействовано в онкогенезе, является способность модулировать иммунный ответ за счет изменения активности дендритных клеток, Трег, моноцитов, макрофагов, регуляции продукции свободных радикалов, NLRP3 инфламмасом и PD-1/PDL-1 взаимодействия [4, 62–65].

Концентрация свободных Т3 и Т4, профиль транспортных белков плазмы, биодоступность для того или иного органа/типа клеток, рецепторный профиль клеток, определяемый уровнем дифференцировки, внутриклеточный метаболизм – основные факторы, влияющие на спектр событий, развивающихся под действием ТГ.

В связи с вышеизложенным, особый клинический интерес представляет связь гипо- и гипертиреодных состояний с риском инициации и промоции опухолей различной локализации и гистогенеза. В большинстве исследований *in vivo* прослеживается корреляция гипотиреоза со снижением частоты развития онкологических заболеваний и скорости роста опухоли. Данная динамика характерна для рака молочных желез, предстательной железы, легких, гепатоцеллюлярной карциномы [4, 5, 66]. Кроме того, на мышиных моделях выявлено, что при раке молочных желез снижение концентрации ТГ обуславливает уменьшение размеров опухоли и в ряде случаев приводит к ремиссии. Согласно мета-анализу S. Chen и соавт. (2021), сходные результаты получены у человека [67]. Другая группа исследователей

Таблица 3. Типы действия ТГ по F. Flamant и соавт. [57]

Table 3. Types of action of thyroid hormones (THs) according to F. Flamant et al. [57]

Тип действия Type of action	Тип 1 Type 1	Тип 2 Type 2	Тип 3 Type 3	Тип 4 Type 4
Локализация рецепторов ТГ Localization of THs receptors	Ядро Nucleus	Ядро Nucleus	Цитоплазма (TR α 1, TR β 1), цитоплазматическая мембрана (TR β 1) Cytoplasm (TR α 1, TR β 1), cytoplasmic membrane (TR β 1)	Цитоплазматическая мембрана (интегрин $\alpha\text{v}\beta3$) Cytoplasmic membrane (integrin $\alpha\text{v}\beta3$)
Тип рецепторов ТГ Type of THs receptors	Реализация функции в виде гетеродимера с ретиноидным X-рецептором (RXR); прямое рецептор-зависимое связывание ТГ с ДНК Realization of function in the form of a heterodimer with retinoid X-receptor (RXR); direct receptor-dependent binding of THs to DNA	Реализация функции посредством связи с другими белками хроматина; не прямое рецептор-зависимое связывание ТГ с ДНК Realization of function by binding to other chromatin proteins; indirect receptor-dependent binding of THs to DNA	Активация PI3K-каскада через TR β 1, активация пути MAPK/ERK1/2 через TR α 1 Activation of PI3K through TR β 1, activation of MAPK/ERK1/2 through TR α 1	Активация PI3K/Akt и MAPK/ERK1/2 путей Activation of PI3K/Akt and MAPK/ERK1/2 pathways
Действие ТГ Action of THs	Геномное: транскрипция Genomic: transcription			Негеномное: влияние ТГ на полимеризацию актина и регуляция работы энзима Crym Non-genomic: THs influence on actin polymerization and regulation of the Crym enzyme

выяснила, что гипотиреоз может снизить риск рака молочных желез у европеоидов, однако для других рас значимая корреляция отсутствует [68]. Ряд авторов свидетельствуют о меньшем вовлечении лимфатических узлов, большей частоте локализованных форм, более низкой смертности у онкологических пациентов с гипотиреозом [4]. На мышинных моделях также выявлено значимое увеличение выживаемости и улучшение прогноза при метастатической увеальной меланоме на фоне индуцированного гипотиреоза. Применение пропилтиоурацила мышам с перевиваемой человеческой аденокарциномой легких и аденокарциномой предстательной железы замедляло, а его отмена с достижением эутиреоза значимо усиливало рост новообразования [69].

Ряд авторов продемонстрировали положительную корреляцию гипертиреоза и риска развития, размера первичной опухоли, регионарного метастазирования рака молочных желез, а также положительную корреляцию со смертностью больных [4]. По данным обзора E. Krashin и соавт. (2019), высокие уровни Т3 ассоциированы с риском рецидива для рака предстательной железы, повышенным риском рака яичников, эндометрия, пищевода, глиомами и меланомой. Однако применительно к аденокарциномам поджелудочной железы, высокая концентрация ТГ приносит более благоприятный прогноз и уменьшение смертности [4].

Особый интерес привлекают результаты проспективного популяционного исследования, проведенного израильскими учеными, которое включало 375 635 человек без предшествующего опухолевого анамнеза. Полученные данные показали связь риска злокачественного новообразования с тиреоидным статусом участников исследования, который оценивали на основании определения уровней ТТГ и свободного Т4 сыворотки крови. Важным клиническим результатом исследования явилась большая частота экстратиреоидных коморбидностей у лиц с отклонениями уровня ТТГ от референсного уровня (0,55–4,78 мМЕ/л). За 10,9 года злокачественные опухоли развились у 23 808 человек. Повышение уровня свободного Т4 увеличивало общий риск развития злокачественного новообразования (ОР=1,1, 95% доверительный интервал – ДИ 1,03–1,17). Возраст пациентов вносил существенную поправку в результаты окончательного анализа. Среди лиц моложе 50 лет на момент включения в исследование, подавленный ТТГ, повышенный свободный Т4 и субклинический гипертиреоз ассоциированы с увеличением риска злокачественных опухолей (ОР=1,3, 1,28 и 1,31 соответственно). У пациентов 50 лет и старше с клиническими и лабораторными признаками гипертиреоза выявлено снижение риска неоплазий (HR: 0,64). Повышение ТТГ ассоциировалось с уменьшением риска рака предстательной железы (ОР=0,67). Повышение log-ТТГ ассоциировалось со снижением риска рака ЩЖ (ОР=0,82) и увеличением риска меланомы и рака тела матки (ОР=1,11 и 1,27 соответственно). Повышение уровня свободного Т4 положительно коррелировало с риском рака легких (ОР=1,54), в то время как супрафизиологические значения несвязанного с белками плазмы Т4, а также тиреотоксикоз положительно коррелировали с уменьшением риска колоректального рака [5]. Выявленную возрастную закономерность можно трактовать в контексте «принципа саморазвития гомеостатической системы» в соответствии выдвинутой В.М. Дильманом теории «элевационного механизма старения» [1]. Схожие данные получены и в ходе Роттердамского исследования [27].

Одна из последних обзорных публикаций, посвященных роли гипотиреоза при солидных экстратиреоидных ново-

образованиях, подробно осветила исследования, свидетельствующие в пользу перmissive, нейтральной или антагонистической роли Т3 и Т4 в инициации и прогрессии опухолей различной локализации. Авторы обращают внимание на особенности дизайна анализированных исследований, нередкий недоучет возраста, пола, молекулярного подтипа опухоли, этнической принадлежности пациентов, региона проживания, йодной обеспеченности и т.д. Кроме того, отдельно обозначена проблема угнетения функции ЩЖ на фоне проводимого противоопухолевого лечения, что требует соответствующего прогнозирования и эндокринологического сопровождения. Оценка необходимости медикаментозного достижения эутиреоза в подобных ситуациях должна быть тщательно взвешена ввиду неоднозначности влияния ТГ на скорость опухолевой прогрессии при различных типах неоплазий [70]. В качестве наглядного примера исследователи приводят клиническое наблюдение 71-летнего пациента с диагностированной аденокарциномой легких IV стадии, который прожил 2,5 года без специализированного онкологического лечения на фоне верифицированного тяжелого гипотиреоза (ТТГ 62,21 мМЕ/л, свободный Т4 0,86 пмоль/л, свободный Т3 1,71 пмоль/л) при медиане выживаемости 4–13 месяцев [71]. Учитывая низкую специфичность жалоб общесоматического типа, характерных как для пациентов онкологического профиля в процессе противоопухолевого лечения, так и пациентов с клинически манифестным гипотиреозом, особую важность представляет дифференциальная диагностика общей и тиреоидной токсичности с возможным развитием микседематозной комы [72].

Заключение

Таким образом, очевидна необходимость внедрения мониторинга функции ЩЖ на фоне лекарственной терапии с высоким риском компрометации ее функции. К подобным препаратам относятся ингибиторы протеинкиназ, ИЛ-2, бексаротен и др. [72]. Необходимо подчеркнуть, что оценка собственно функции ЩЖ, основанная на определении уровней свободного Т4 и ТТГ, не в полной мере позволяет судить о тиреоидном статусе пациента. Имеет значение профиль плазменных связывающих белков, тканевый метаболизм, рецепторный профиль, прямое влияние нейрогормонов: тиролиберина и ТТГ на ткани, наличие, концентрация и вариант действия антител к рецепторам гормонов тиреоидной оси, что делает актуальными дальнейшие научные изыскания в этом направлении.

Осознание функциональной сопряженности функции эндокринной, иммунной и нервной систем, сложность и «сетевой тип» организации позволяет многофакторно анализировать течение опухолевого процесса у конкретного пациента и разрабатывать алгоритмы персонализации лечебной тактики.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Дильман В.М. Эндокринологическая онкология. Руководство для врачей. 1974. 408 с. [Dilman V.M. Endocrinological oncology. A guide for doctors. 1974. 408 p.]
2. Акмаев И.Г. Нейроиммуноэндокринные взаимодействия: экспериментальные и клинические аспекты 2. Сахарный диабет. 2002;1:2–10. [Akmaev I. G. Neuroimmunoendocrine interactions: experimental and clinical aspects 2. Diab. Mellit. 2002;1:2–10.]

3. Kozlov A.P. Evolution by Tumor Neofunctionalization: the role of tumors in the origin of new cell types, tissues and organs. Amsterdam, Boston, Heidelberg, London, New York, Oxford, Paris, San Diego, San Francisco, Singapore, Sydney and Tokyo: Academic Press/Elsevier; 2014.
4. Krashin E., Piekietko-Witkowska A., Ellis M., Ashur-Fabian O. Thyroid Hormones and Cancer: A Comprehensive Review of Preclinical and Clinical Studies. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2019;10:59. Doi: 10.3389/fendo.2019.00059.
5. Krashin E., Silverman B., Steinberg D.M., et al. Opposing effects of thyroid hormones on cancer risk: a population-based study. *Eur. J. Endocrinol.* 2021;184(3):477–86. Doi: 10.1530/EJE-20-1123.
6. Chu Y.D., Yeh C.T. The Molecular Function and Clinical Role of Thyroid Stimulating Hormone Receptor in Cancer Cells. 2020;9(7):1730. Doi: 10.3390/cells9071730.
7. Gómez-Izquierdo J., Filion K.B., Boivin J.F., et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of cancer incidence and cancer mortality: a systematic review. *BMC. Endocr. Disord.* 2020;20(1):83. Doi: 10.1186/s12902-020-00566-9.
8. Крокенберг Г.М., Мелмед Ш., Полонски К.С., Ларсен П.П. Заболевание щитовидной железы. Пер. с англ. под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М., 2010. 392 с. [Kronenberg G.M., Melmed S., Polonsky K.S., Larsen P.R. Diseases of the thyroid gland. Trans. from English, ed. by I.I. Dedov, G.A. Melnichenko. M., 2010. 392 p.]
9. Tu H.M., Kim S.W., Salvatore D., et al. Regional distribution of type 2 thyroxine deiodinase messenger ribonucleic acid in rat hypothalamus and pituitary and its regulation by thyroid hormone. *Endocrinology*. 1997;138(8):3359–68. Doi: 10.1210/Endo.138.8.5318.
10. Beck-Peccoz P., Persani L. Variable biological activity of thyroid-stimulating hormone. *Eur. J. Endocrinol.* 1994;131(4):331–40. Doi: 10.1530/eje.0.1310331.
11. Fares F. The role of O-linked and N-linked oligosaccharides on the structure-function of glycoprotein hormones: development of agonists and antagonists. *Biochim. Biophys. Acta*. 2006;1760:560–7.
12. Persani L. Hypothalamic thyrotropin-releasing hormone and thyrotropin biological activity. *Thyroid*. 1998;8:941–6.
13. Mariotti S., Beck-Peccoz P. Physiology of the Hypothalamic–Pituitary–Thyroid Axis. [Updated 2021 Apr 20]. In: Feingold K.R., Anawalt B., Blackman M.R., et al., ed. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278958>.
14. Peres Díaz L.S., Schuman M.L., Aisicovich M., et al. Angiotensin II requires an intact cardiac thyrotropin-releasing hormone (TRH) system to induce cardiac hypertrophy in mouse. *J. Mol. Cell Cardiol.* 2018;124:1–11. Doi: 10.1016/j.yjmcc.2018.09.009.
15. Landa M.S., García S.I., Schuman M.L., et al. Cardiovascular and body weight regulation changes in transgenic mice overexpressing thyrotropin-releasing hormone (TRH). *J. Physiol. Biochem.* 2020;76(4):599–608. Doi: 10.1007/s13105-020-00765-x.
16. Pekary A.E., Sattin A. Rifaximin modulates TRH and TRH-like peptide expression throughout the brain and peripheral tissues of male rats. *BMC. Neurosci.* 2022;23(1):9. Doi: 10.1186/s12868-022-00694-z.
17. Шпаков А.О. Эндогенные и синтетические регуляторы периферических звеньев гипоталамо-гипофизарно-гонадной и -тиреоидной осей. *Рос. физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2020;106(6):696–719. Doi: 10.31857/S0869813920060126 [Shpakov A.O. Endogenous and synthetic regulators of peripheral links of the hypothalamic-pituitary-gonadal and thyroid axes. *I.M. Sechenov Rus. J. Physiol.* 2020;106(6):696–719. Doi: 10.31857/S0869813920060126].
18. Hausken K., Levavi-Sivan B. Synteny and phylogenetic analysis of paralogous thyrostimulin beta subunits (GpB5) in vertebrates. *PLoS One*. 2019;14(9):e0222808. Doi: 10.1371/journal.pone.0222808.
19. Nakabayashi K., Matsumi H., Bhalla A., et al. Thyrostimulin, a heterodimer of two new human glycoprotein hormone subunits, activates the thyroid-stimulating hormone receptor. *J. Clin. Invest.* 2002;109(11):1445–52. Doi: 10.1172/JCI14340.
20. Bassett J.H., van der Spek A., Logan J.G., et al. Thyrostimulin Regulates Osteoblastic Bone Formation During Early Skeletal Development [published correction appears in *Endocrinology*. 2018 Apr 1;159(4):1762]. *Endocrinology*. 2015;156(9):3098–113. Doi: 10.1210/en.2014-1943.
21. Sun S.C., Hsu P.J., Wu F.J., et al. Thyrostimulin, but not thyroid-stimulating hormone (TSH), acts as a paracrine regulator to activate the TSH receptor in mammalian ovary. *J. Biol. Chem.* 2010;285(6):3758–65. Doi: 10.1074/jbc.M109.066266.
22. Nagasaki H., Wang Z., Jackson V.R., et al. Differential expression of the thyrostimulin subunits, glycoprotein alpha2 and beta5 in the rat pituitary. *J. Mol. Endocrinol.* 2006;37(1):39–50. Doi: 10.1677/jme.1.01932.
23. Ando T., Latif R., Pritsker A., et al. A monoclonal thyroid-stimulating antibody. *J. Clin. Invest.* 2002;110(11):1667–74. Doi: 10.1172/JCI16991.
24. Magner J.A. Thyroid-stimulating hormone: biosynthesis, cell biology, and bioactivity. *Endocr. Rev.* 1990;11(2):354–85. Doi: 10.1210/edrv-11-2-354.
25. García-Jiménez C., Santisteban P. TSH signalling and cancer. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* 2007;51(5):654–71. Doi: 10.1590/s0004-27302007000500003.
26. Shahid M.A., Ashraf M.A., Sharma S. Physiology, Thyroid Hormone. [Updated 2022 May 8]. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500006>.
27. Khan S.R., Chaker L., Ruitter R., et al. Thyroid Function and Cancer Risk: The Rotterdam Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016;101(12):5030–6. Doi: 10.1210/jc.2016-2104.
28. Laugwitz K.L., Allgeier A., Offermanns S., et al. The human thyrotropin receptor: a heptahelical receptor capable of stimulating members of all four G protein families. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*. 1996;93(1):116–20. Doi: 10.1073/pnas.93.1.116.
29. Boutin A., Eliseeva E., Gershengorn M.C., Neumann S. β -Arrestin-1 mediates thyrotropin-enhanced osteoblast differentiation. *FASEB J.* 2014;28(8):3446–55. Doi: 10.1096/fj.14-251124.
30. Frenzel R., Voigt C., Paschke R. The human thyrotropin receptor is predominantly internalized by beta-arrestin 2. *Endocrinology*. 2006;147(6):3114–22. Doi: 10.1210/en.2005-0687.
31. Ulloa-Aguirre A., Dias J.A., Bousfield G., et al. Trafficking of the follitropin receptor. *Methods Enzymol.* 2013;521:17–45.
32. Ulloa-Aguirre A., Crepieux P., Poupon A., et al. Novel pathways in gonadotropin receptor signaling and biased agonism. *Rev. Endocr. Metab. Disorders*. 2011;12:259–74.
33. Riccetti L., De Pascali F., Gilioli L., et al. Human LH and hCG stimulate differently the early signalling pathways but result in equal testosterone synthesis in mouse Leydig cells in vitro. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2017;15(1):2. <https://doi.org/10.1186/s12958-016-0224-3>.
34. Riccetti L., Yvinec R., Klett D., et al. Human luteinizing hormone and chorionic gonadotropin display biased agonism at the LH and LH/CG receptors. *Sci. Rep.* 2017;7(1):940.
35. Steven A., Friedrich M., Jank P., et al. What turns CREB on? And off? And why does it matter? *Cell Mol. Life Sci.* 2020;77(20):4049–67. Doi: 10.1007/s00018-020-03525-8.
36. Wedegaertner H., Pan W.A., Gonzalez C.C., et al. The α -Arrestin ARRDC3 Is an Emerging Multifunctional Adaptor Protein in Cancer. *Antioxid. Redox Signal.* 2022;36(13–15):1066–79. Doi: 10.1089/ars.2021.0193.
37. Arakaki A.K.S., Pan W.A., Wedegaertner H., et al. α -Arrestin ARRDC3 tumor suppressor function is linked to GPCR-induced TAZ activation and breast cancer metastasis. *J. Cell Sci.* 2021;134(8):jcs254888. Doi: 10.1242/jcs.254888.
38. Mandal M., Kim S., Younes M.N., et al. The Akt inhibitor KP372-1 suppresses Akt activity and cell proliferation and induces apoptosis in thyroid

- cancer cells [retracted in: *Br. J. Cancer.* 2021;124(10):1747]. *Br. J. Cancer.* 2005;92(10):1899–905. Doi: 10.1038/sj.bjc.6602595.
39. De Falco V., Guarino V., Malorni L., et al. RAI(ShcC/N-Shc)-dependent recruitment of GAB 1 to RET oncoproteins potentiates PI 3-K signalling in thyroid tumors. *Oncogene.* 2005;24(41):6303–13. Doi: 10.1038/sj.onc.1208776.
 40. Vieira I.H., Rodrigues D., Paiva I. The Mysterious Universe of the TSH Receptor. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2022;13:944715. Published 2022 Jul 12. Doi: 10.3389/fendo.2022.944715.
 41. Williams G.R. Extrathyroidal expression of TSH receptor. *Ann. Endocrinol. (Paris).* 2011;72(2):68–73. Doi: 10.1016/j.ando.2011.03.006.
 42. Davies T.F., Latif R. Editorial: TSH Receptor and Autoimmunity. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2019;10:19. Doi: 10.3389/fendo.2019.00019.
 43. Wu Z., Xi Z., Xiao Y., et al. TSH-TSHR axis promotes tumor immune evasion. *J. Immunother. Cancer.* 2022;10(1):e004049. Doi: 10.1136/jitc-2021-004049.
 44. Shih Y.L., Huang Y.H., Lin K.H., et al. Identification of Functional Thyroid Stimulating Hormone Receptor and TSHR Gene Mutations in Hepatocellular Carcinoma. *Anticancer Res.* 2018;38(5):2793–802. Doi: 10.21873/anticancer.12523.
 45. Salas-Lucia F., Bianco A.C. T3 levels and thyroid hormone signaling. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2022;13:1044691. Doi: 10.3389/fendo.2022.1044691.
 46. Трошина Е.А., Сеньюшкина Е.С. Прямые и опосредованные эффекты трийодтиронина. *Российский архив внутренней медицины* 2020; 10(4): 262–271. doi: 10.20514/2226-6704-2020-10-4-262-271 [Troshina EA, Senyushkina ES. Metabolic Systemic Effects Triiodothyronine. *The Russian Archives of Internal Medicine* 2020; 10(4): 262–271. doi: 10.20514/2226-6704-2020-10-4-262-271].
 47. Fan P., Luo Z.C., Tang N., et al. Advanced Maternal Age, Mode of Delivery, and Thyroid Hormone Levels in Chinese Newborns. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2020;10:913. Doi: 10.3389/fendo.2019.00913.
 48. Gereben B., Zavacki A.M., Ribich S., et al. Cellular and molecular basis of deiodinase-regulated thyroid hormone signaling. *Endocr. Rev.* 2008;29(7):898–938. Doi: 10.1210/er.2008-0019.
 49. Sabatino L., Vassalle C., Del Seppia C., Iervasi G. Deiodinases and the Three Types of Thyroid Hormone Deiodination Reactions. *Endocrinol. Metab. (Seoul).* 2021;36(5):952–64. Doi: 10.3803/EnM.2021.1198.
 50. Baqui M., Boiero D., Gereben B., et al. Human type 3 iodothyronine selenodeiodinase is located in the plasma membrane and undergoes rapid internalization to endosomes. *J. Biol. Chem.* 2003;278(2):1206–11. Doi: 10.1074/jbc.M210266200.
 51. Colicchia M., Campagnolo L., Baldini E., et al. Molecular basis of thyrotropin and thyroid hormone action during implantation and early development. *Hum. Reprod. Update.* 2014;20(6):884–904. Doi: 10.1093/humupd/dmu028.
 52. Медведева Н.Б. Экспериментальная эндокринология. Под ред. и с предисл. А.А. Богомольца. Киев, 1946. 743 с. [Medvedeva N.B. *Experimental endocrinology.* Ed. and with a preface by A.A. Bogomolets. Kiev, 1946. 743 p.].
 53. Forhead A.J., Fowden A.L. Thyroid hormones in fetal growth and parturition maturation. *J. Endocrinol.* 2014;221(3):R87–103. Doi: 10.1530/JOE-14-0025.
 54. Gudermach J.P. Feeding experiments on tadpoles. I. The influence of specific organs given as food on growth and differentiation: A contribution to the knowledge of organs with internal secretion. *Arch. Entwicklungsmechanik Organismen.* 1912;35:457–83. Doi: 10.1007/BF02277051.
 55. Shi Y.B. Unliganded thyroid hormone receptor regulates metamorphic timing via the recruitment of histone deacetylase complexes. *Curr. Top. Dev. Biol.* 2013;105:275–97. Doi: 10.1016/B978-0-12-39.6968-2.00010-5.
 56. Свиридов О.В. Белки, связывающие тиреоидные гормоны и их физиологическая роль. *Проблемы эндокринологии.* 1994;40(6):57–63. [Sviridov O.V. Proteins binding thyroid hormones and their physiological role. *Probl. Endocrinol.* 1994;40(6):57–63]. Doi: 10.14341/probl12197.
 57. Flamant F., Cheng S.Y., Hollenberg A.N., et al. Thyroid Hormone Signaling Pathways: Time for a More Precise Nomenclature. *Endocrinology.* 2017;158(7):2052–7. Doi: 10.1210/en.2017-00250.
 58. Schiera G., Di Liegro C.M., Di Liegro I. Involvement of Thyroid Hormones in Brain Development and Cancer. *Cancers. (Basel).* 2021;13(11):2693. Doi: 10.3390/cancers13112693.
 59. Suhane S., Ramanujan V.K. Thyroid hormone differentially modulates Warburg phenotype in breast cancer cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2011;414:73–8.
 60. Schmohl K.A., Müller A.M., Nelson P.J., et al. Thyroid Hormone Effects on Mesenchymal Stem Cell Biology in the Tumour Microenvironment. *Exp. Clin. Endocrinol. Diab.* 2020;128:462–8.
 61. Goemann I.M., Romitti M., Meyer E.L.S., et al. Role of thyroid hormones in the neoplastic process: An overview. *Endocr. Relat. Cancer.* 2017;24:367–85.
 62. De Luca R., Davis P.J., Lin H.Y., et al. Thyroid Hormones Interaction with Immune Response, Inflammation and Non-thyroidal Illness Syndrome. *Front. Cell Dev. Biol.* 2021;8:614030. Doi: 10.3389/fcell.2020.614030.
 63. Montesinos M., Pellizas C.G. Thyroid Hormone Action on Innate Immunity. *Front. Endocrinol.* 2019;10:350. Doi: 10.3389/fendo.2019.00350.
 64. Perrotta C., Buldorini M., Assi E., et al. The thyroid hormone triiodothyronine controls macrophage maturation and functions: Protective role during inflammation. *Am. J. Pathol.* 2014;184(1):230–47. Doi: 10.1016/j.ajpath.2013.10.006.
 65. Szabo J., Foris G., Mezosi E., et al. Parameters of respiratory burst and arachidonic acid metabolism in polymorphonuclear granulocytes from patients with various thyroid diseases. *Exp. Clin. Endocrinol. Diab.* 1996;104:172–6. Doi: 10.1055/s-0029-1211440.
 66. Deligiorgi M.V., Trafalis D.T. The Intriguing Thyroid Hormones-Lung Cancer Association as Exemplification of the Thyroid Hormones-Cancer Association: Three Decades of Evolving Research. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;23(1):436. Doi: 10.3390/ijms23010436.
 67. Chen S., Wu F., Hai R., et al. Thyroid disease is associated with an increased risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gland Surg.* 2021;10(1):336–46. Doi: 10.21037/gs-20-878.
 68. Wang B., Lu Z., Huang Y., et al. Does hypothyroidism increase the risk of breast cancer: evidence from a meta-analysis. *BMC. Cancer.* 2020;20(1):733. Doi: 10.1186/s12885-020-07230-4.
 69. Fabian I.D., Rosner M., Fabian I., et al. Low thyroid hormone levels improve survival in murine model for ocular melanoma. *Oncotarget.* 2015;6(13):11038–46. Doi: 10.18632/oncotarget.3566.
 70. Deligiorgi M.V., Trafalis D.T. The Clinical Relevance of Hypothyroidism in Patients with Solid Non Thyroid Cancer: A Tantalizing Conundrum. *J. Clin. Med.* 2022;11(12):3417. Doi: 10.3390/jcm11123417.
 71. Hou J., Xiong S.S., Huang Z.Q., Cai X.D. Decelerated tumor growth due to hypothyroidism with prolongation of survival in a patient with lung adenocarcinoma: a case report. *J. Int. Med. Res.* 2020;48(3):300060519885302. Doi: 10.1177/0300060519885302.
 72. Carter Y., Sippel R.S., Chen H. Hypothyroidism after a cancer diagnosis: etiology, diagnosis, complications, and management. *Oncologist.* 2014;19(1):34–43. Doi: 10.1634/theoncologist.2013-0237.

Поступила 25.10.2024

Получены положительные рецензии 15.01.25

Принята в печать 27.01.25

Received 25.10.2024

Positive reviews received 15.01.25

Accepted 27.01.25

Вклад авторов. И.В. Решетов, В.А. Лазаренко – критический пересмотр рукописи статьи с внесением ценного интеллектуального содержания.

И.В. Станевич – разработка научной концепции работы, анализ данных литературы, написание первоначального текста статьи, критический пересмотр правок с внесением ценного интеллектуального содержания. *А.Д. Кухаренок* – поиск литературных источников, анализ данных литературы, написание первоначального текста статьи. *Н.Л. Лысоволенко* – поиск литературных источников, анализ данных литературы. *В.В. Хвостовой* – постановка научно-клинической задачи, критический пересмотр рукописи статьи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Contribution of the authors. *I.V. Reshetov, V.A. Lazarenko* – critical revision of the manuscript for important intellectual content. *I.V. Stanovich* – study conception, data analysis, writing of the manuscript, critical revision of the manuscript for important intellectual content. *A.D. Kukharenek* – data collection and interpretation, writing of the manuscript. *N.L. Lysovolenko* – data collection and interpretation. *V.V. Khvostovoy* – problem statement, critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Информация об авторах:

Решетов Игорь Владимирович – д.м.н., профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой онкологии, радиотерапии и пластической хирургии ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава РФ, Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-0909-6278.

Лазаренко Виктор Анатольевич – д.м.н., профессор, ректор, заведующий кафедрой хирургических болезней ФПО ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава РФ. Курск, Россия. ORCID: 0000-0002-2069-7701.

Станевич Ирина Васильевна – д.м.н., доцент, профессор кафедры онкологии, ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава РФ. Курск, Россия. ORCID: 0000-0002-9681-672X.

Кухаренок Алина Дмитриевна – студент 6-го курса лечебного факультета, ФГБОУ ВО Курский государственный медицинский университет Минздрава РФ. Курск, Россия. ORCID: 0009-0009-9271-7810.

Лысоволенко Наталья Леонидовна – заведующая отделением функциональной диагностики, врач-кардиолог, врач функциональной диагностики, ОБУЗ

«Курский онкологический научно-клинический центр им. Г.Е. Островерхова» комитета здравоохранения Курской области. Курск, Россия. ORCID: 0000-0001-7747-2784.

Хвостовой Владимир Владимирович – к.м.н., доцент, заведующий кафедрой онкологии, ФГБОУ ВО Курский государственный медицинский университет Минздрава РФ. Врач-онколог отделения опухолей кожи, костей и мягких тканей, ОБУЗ «Курский онкологический научно-клинический центр им. Г.Е. Островерхова» комитета здравоохранения Курской области. Курск, Россия. ORCID: 0000-0003-3841-4164.

Information about the authors:

Igor Vladimirovich Reshetov – Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Oncology, Radiotherapy and Plastic Surgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-0909-6278.

Victor Anatolievich Lazarenko – Doctor of Medical Sciences, Professor, Rector, Head of the Department of Surgical Diseases, Kursk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Kursk, Russia. ORCID: 0000-0002-2069-7701.

Irina Vasilievna Stanovich – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Professor of the Oncology Department, Kursk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Kursk, Russia. ORCID: 0000-0002-9681-672X.

Alina Dmitrievna Kukharenek – 6th year Medical Student, Kursk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Kursk, Russia. ORCID: 0009-0009-9271-7810.

Natalia Leonidovna Lysovolenko – Head of the Functional Diagnostics department, Cardiologist, Functional Diagnostics Physician, G.E. Ostroverkhov Kursk Oncology Scientific and Clinical Center. ORCID: 0000-0001-7747-2784.

Vladimir Khvostovoy – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Oncology Department, Kursk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; Oncologist, Department of Skin, Bone and Soft Tissue Tumors, G.E. Ostroverkhov Kursk Oncology Scientific and Clinical Center. ORCID: 0000-0003-3841-4164.