

## **ВЛИЯНИЕ РОСТА ПЕРЕВИВНОЙ КАРЦИНОМЫ ГЕРЕНА У КРЫС НА АКТИВНОСТЬ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-ТИРЕОИДНОЙ И ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ РЕГУЛЯТОРНЫХ ОСЕЙ ОРГАНИЗМА**

**Франциянц Е.М.<sup>1</sup>, Бандовкина В.А.<sup>1</sup>, Черярина Н.Д.<sup>1</sup>, Салатова А.М.<sup>1</sup>, Аракелова А.Ю.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>*ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, e-mail: salatowaaina@yandex.ru*

Важная роль тиреоидных гормонов и кортизола в возникновении и течении злокачественного процесса общепризнана, несмотря на разноречивые данные, полученные в многочисленных клинических наблюдениях. Целью явилось изучение влияния роста карциномы Герена у крыс обоего пола на физиологическую активность гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной (ГГТ) и надпочечниковой (ГГН) регуляторных осей. В исследование включены 40 беспородных белых крыс обоего пола. Животным основной группы подкожно перевивали карциному Герена и через 7 дней роста опухоли в гипоталамусе, гипофизе, щитовидной железе, надпочечниках и крови определяли уровень тиреоидных и глюкокортикоидных гормонов, а также регуляторных пептидов. В качестве контроля использовали интактных животных. У самцов средние объемы опухоли были в 1,4 раза больше, чем у самок. У самцов через 1 неделю роста опухоли выявлена активация ГГН оси: в гипоталамусе повысился уровень КТ-релизинга, а в надпочечниках и крови – содержание кортизола. У самок, напротив, через 1 неделю роста карциномы Герена выявлено только снижение уровня ТГ-релизинга в гипоталамусе. В щитовидной железе самцов установлено накопление тиреоидных гормонов, тогда как у самок – снижение. Уже через 1 неделю после перевивки карциномы Герена у крыс обоего пола установлена дисфункция ГГТ и ГГН осей, затрагивающая как центральные звенья регуляции, так и периферические органы.

Ключевые слова: карцинома Герена, гипоталамус, гипофиз, надпочечники, щитовидная железа, релизинг-гормоны, тропные гормоны, тиреоидные гормоны, кортизол.

## **INFLUENCE OF TRANSPLANTABLE GUERIN'S CARCINOMA IN RATS ON ACTIVITY OF HYPOTHALAMIC-PITUITARY-THYROID AND HYPOTHALAMIC-PITUITARY-ADRENAL REGULATORY AXES OF THE BODY**

**Frantsiyants E.M.<sup>1</sup>, Bandovkina V.A.<sup>1</sup>, Cheryarina N.D.<sup>1</sup>, Salatova A.M.<sup>1</sup>, Arakelova A.Yu.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>*National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, e-mail: salatowaaina@yandex.ru*

An important role of thyroid hormones and cortisol in cancer development is generally recognized, despite conflicting results of numerous clinical observations. Our aim was to study the effect of Guerin's carcinoma growth in male and female rats on the physiological activity of the hypothalamic-pituitary-thyroid (HPT) and adrenal (HPA) regulatory axes. The study included 40 white outbred rats of both genders. Guerin's carcinoma was transplanted subcutaneously to animals of the main group, and levels of thyroid and glucocorticoid hormones and regulatory peptides were determined in the hypothalamus, pituitary, thyroid, adrenal glands and blood after 7 days of tumor growth. Intact animals were used as the control. Average tumor volumes in males were 1.4 times larger than in females. After 1 week of tumor growth, males showed the activation of the HPA axis: levels of CT-releasing increased in the hypothalamus, and cortisol increased in the adrenal glands and blood. Females, on the contrary, demonstrated only decreased TH-releasing in the hypothalamus after 1 week of tumor growth. The accumulation of thyroid hormones was registered in the thyroid of males, and their decline in females. Dysfunction of the HPT and HPA axes affecting both the central regulation units and peripheral organs was established in rats of both genders as early as 1 week after the transplantation of Guerin's carcinoma.

Keywords: Guerin's carcinoma, hypothalamus, pituitary, adrenal glands, thyroid, releasing hormones, tropic hormones, thyroid hormones, cortisol.

Важная роль тиреоидных гормонов и кортизола в возникновении и течении злокачественного процесса общепризнана, несмотря на разноречивую информацию многочисленных клинических наблюдений [1]. Для глюкокортикоидных и тиреоидных гормонов характерна способность влиять на состояние других звеньев нейроэндокринной

системы, поэтому сложность молекулярных механизмов, контролируемых этими гормонами, приводит к тому, что как истощение тиреоидных и глюкокортикоидных гормонов, так и их избыток способствуют изменениям в росте и развитии злокачественных опухолей [2, 3].

Исторически гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная ось (ГТТ) и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось (ГГН) рассматривались как настройщики циркулирующих уровней тиреоидных гормонов (ТГ) и глюкокортикоидов посредством механизмов отрицательной обратной связи [4]. Однако сейчас ГТТ и ГГН рассматриваются как динамическая система с пластичностью, позволяющая адаптироваться к сложным ситуациям и реагировать на стресс за счет регулирования «жизненных компромиссов между репродукцией, ростом, иммунитетом и базовым уровнем метаболизма» в условиях эволюционной экологии [5]. Различные стрессорные воздействия, в том числе и рост злокачественной опухоли, влияя на ГГН и ГТТ оси, а также на симпатическую нервную систему, модифицируют сигнальные пути, изменяют экспрессию ряда онкогенов, в результате чего активируются многочисленные биологические процессы, приводящие к возникновению рака, включая пролиферацию, нестабильность генома, ангиогенез, метастазирование, уклонение от иммунитета и метаболические нарушения [6]. Клинические и экспериментальные исследования свидетельствуют о том, что злокачественный процесс нарушает связи в ГГН и ГТТ, тем самым влияя на противоопухолевую резистентность [7-9].

Клинические исследования показали, что у больных раком установлены изменения тиреоидного и глюкокортикоидного статуса, однако не ясно, возникают ли данные нарушения как следствие проявления патологии или принимают активное участие в патогенезе злокачественного роста [1]. Выяснить, задействованы ли в патогенезе злокачественного роста центральные звенья ГТТ и ГГН осей или только периферические железы, возможно только с помощью экспериментальных исследований [10].

Целью явилось изучение содержания тиреоидных и глюкокортикоидных гормонов в сыворотке крови и периферических органах, а также пептидных регуляторов – тиреотропного релизинга и кортикотропного релизинга – в гипоталамусе, ТТГ и АКТГ – в гипофизе крыс обоего пола на раннем этапе роста карциномы Герена.

**Материалы и методы исследования.** В исследование включены самцы и самки белых нелинейных крыс весом 180–220 г, полученные из ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА» (филиал «Андреевка», Московская область), содержащиеся при естественном режиме освещения со свободным доступом к воде и пище. Работа с животными проводилась в соответствии с правилами «Европейской конвенции о защите животных, используемых в экспериментах» (Директива 86/609/ЕЕС), с «Международными рекомендациям по проведению медико-биологических исследований с использованием

животных» и приказом Минздрава России от 19.06.2003 г. № 267 «Об утверждении правил лабораторной практики». Протокол экспериментального исследования был одобрен Комиссией по биоэтике ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России от 01.09.2020 г., протокол этического комитета № 21/99.

Животные каждого пола были разделены на группы по 10 особей в каждой: интактные животные; основная группа – через 1 неделю роста перевивной карциномы Герена. Перевивку карциномы Герена осуществляли подкожно по 0,5 мл взвеси клеток опухоли Герена в физиологическом растворе в разведении 1:5. Забой животных-опухоленосителей проводили через 7 дней после перевивки опухоли. В сыворотке крови и гомогенатах щитовидной железы, надпочечников, гипоталамуса и гипофиза у интактных животных и животных с опухолевым ростом ИФА-методом определяли содержание ТГ-рилизинга, КТ-рилизинга (Cusabio Китай) и РИА-методом – уровень ТТГ, АКТГ, Т4, Т3, FT3, FT4 и кортизола.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью компьютерной программы «Statistica 10». Данные представлены в виде среднего значения  $\pm$  стандартная ошибка среднего. Соответствие распределения нормальному оценивали с помощью критерия Шапиро–Уилка. Оценка достоверности различий между показателями в сравниваемых группах осуществлялась параметрическим методом по t-критерию Стьюдента и непараметрическим методом – критерием Манна–Уитни – в зависимости от наличия или отсутствия нормальности распределения. Критический уровень значимости  $p < 0,05$ .

**Результаты экспериментального исследования.** Карцинома Герена животным обоего пола подкожно перевивалась в 100% случаев, спонтанного рассасывания не наблюдали. Латентный период до «выхода» опухоли у животных обоего пола составил 3–5 дней. Было установлено, что через 7 дней после подкожной перевивки карциномы Герена у самцов средние объемы опухоли были в 1,5 раза больше ( $p < 0,05$ ), чем у самок ( $3,82 \pm 0,7$  против  $2,5 \pm 0,3$  см<sup>3</sup>). Средняя продолжительность жизни у животных не имела значимых половых различий, так же как и сроки первой и последней гибели экспериментальных животных.

Исследование центральных и периферических звеньев ГГТ и ГГН осей в рост злокачественной опухоли у животных обоего пола проводили через 7 дней после перевивки карциномы Герена.

Через 1 неделю после перевивки карциномы Герена уровень ТГ-рилизинга в гипоталамусе у самок оказался в 2,1 раза ниже, чем у интактных животных, тогда как у самцов не отличался от показателей нормы, а содержание ТТГ в гипофизе не имело значимых отличий от показателей контроля как у самок, так и у самцов (табл. 1).

Таблица 1

Содержание ТГ-рилизинг-гормона в гипоталамусе и ТТГ в гипофизе крыс при росте карциномы Герена через 1 и 3 недели после перевивки

Группы	Самки		Самцы	
	ТГ-рилизинг гипоталамус (пг/гтк)	ТТГ гипофиз (мМЕ/гтк)	ТГ-рилизинг гипоталамус (пг/гтк)	ТТГ гипофиз (мМЕ/гтк)
Интактные	42,57±7,33	0,28±0,026	30,7±2,46	0,25±0,03
Основная группа	20,5±2,42 <sup>1</sup>	0,29±0,028	36,1±2,92	0,27±0,028

Примечание: 1 – значимые отличия по сравнению с показателями интактных животных, p<0,05

В щитовидной железе у самок через 7 дней после перевивки опухоли уровни Т4 и Т3 снизились в 3,1 раза и в 2,5 раза по сравнению с показателями нормы (табл. 2). У самцов, в отличие от самок, через 7 дней роста карциномы Герена уровень общих форм ТГ в щитовидной железе возрос: Т4 в 3,5 раза по сравнению с нормой, а Т3 в 2,1 раза.

Таблица 2

Уровень тиреоидных гормонов и ТТГ в щитовидной железе у крыс с карциномой Герена

Показатели	T4	T3	FT4	FT3	FT3/FT4	ТТГ
Самки						
Интактные животные	29,4±2,1	3,6±0,31	37,5±2,96	44,9±4,25	1,2±0,09	1,97±0,03
Основная группа	9,52±0,8 <sup>1</sup>	1,43±0,1 <sup>1</sup>	61,3±0,66 <sup>1</sup>	119,6±12,18 <sup>1</sup>	1,95±0,17 <sup>1</sup>	1,6±0,058
Самцы						
Интактные животные	26,4±2,3	3,4±0,27	12,27±1,9	3,65±0,85	0,30±0,02	0,26±0,02
Основная группа	91,79±7,2 <sup>1</sup>	7,0±0,6 <sup>1</sup>	59,89±5,37 <sup>1</sup>	9,03±2,04 <sup>1</sup>	0,15±0,009 <sup>1</sup>	0,207±0,009 <sup>1</sup>

Примечание: 1 – значимые отличия по сравнению с показателями интактных животных, p<0,05

В щитовидной железе животных-опухоленосителей выявлено повышение свободных, биологически доступных форм ТГ: уровня FT4 у самок в 1,6 раза, а у самцов в 4,9 раза по сравнению с показателями у соответствующих интактных животных, а FT3 у самок и самцов в среднем в 2,5 раза (табл. 2). Мы предполагаем, что повышенного в щитовидной железе уровня FT4 и FT3 у самок недостаточно, чтобы преодолеть общее снижение уровней Т3 и Т4. Повышенный уровень FT4 и FT3 может быть перерасходован гуморальной регуляцией для удовлетворения потребностей при патологических и физиологических состояниях.

Кроме того, в щитовидной железе экспериментальных животных изменилось соотношение FT3/FT4 по сравнению с показателями у интактных животных: повысилось в 1,6 раза у самок, но снизилось в 2 раза у самцов. Только у самцов в ткани щитовидной железы

выявлено снижение в 1,26 раза уровня ТТГ, у самок значимых отличий по сравнению с интактными животными не установлено.

Так как в клинической практике дисфункция щитовидной железы диагностируется в основном по показателям тиреоидных гормонов и ТТГ в крови, представляло интерес исследовать их уровень в крови и у экспериментальных животных-опухоленосителей.

У самок через 7 дней роста карциномы Герена в крови снизилось содержание Т4 в 2,2 раза по сравнению с показателями у интактных животных, но повысился уровень Т3 в 2 раза (табл. 3). У самцов через 7 дней роста карциномы Герена в крови снизилось содержание как Т4 в 4,7 раза, так и Т3 в 2 раза по сравнению с показателями интактных животных. В крови самок и самцов через 1 неделю роста карциномы Герена был понижен уровень FT4 в 1,4 раза и в 2,1 раза, а FT3 – в 1,4 раза и в 1,3 раза соответственно. Зависимым от половой принадлежности оказалось изменение в крови уровня ТТГ: у самок уровень ТТГ в крови оказался ниже в 1,4 раза, чем показатели контроля, тогда как у самцов – выше в 1,8 раза (табл. 3).

Таблица 3

Содержание тиреоидных гормонов в крови у крыс с карциномой Герена

Показатели	T4	T3	FT4	FT3	ТТГ
САМКИ					
Интактные животные	61,2±5,1	0,83±0,07	15,69±0,41	5,85±0,17	0,11±0,01
Основная группа	28,1±2,3 <sup>1</sup>	1,7±0,14 <sup>1</sup>	11,19±0,16 <sup>1</sup>	4,15±0,18 <sup>1</sup>	0,077±0,007 <sup>1</sup>
САМЦЫ					
Интактные Животные	75,6±6,2	1,46±0,11	20,25±1,64	5,8±0,48	0,08±0,0041
Основная группа	15,93±1,1 <sup>1</sup>	0,72±0,06 <sup>1</sup>	9,86±0,92 <sup>1</sup>	4,3±0,34 <sup>1</sup>	0,14±0,016 <sup>1</sup>

Примечание: 1 – значимые отличия по сравнению с показателями интактных животных, p<0,05

Далее провели исследование некоторых звеньев ГГН оси у животных обоего пола с перевивной карциномой Герена на 7-е сутки роста опухоли (табл. 4). Было установлено, что у самок крыс через 7 дней после перевивки опухоли по сравнению с интактными животными уровень КТ-рилизинга в гипоталамусе и содержание АКТГ в гипофизе не имели значимых отличий от показателей у интактных животных, однако концентрация АКТГ в сыворотке крови возросла в 1,6 раза. На фоне роста карциномы Герена в течение 7 дней в надпочечниках зафиксировано повышение уровня кортизола в 1,3 раза с ростом его в сыворотке в 1,25 раза (табл. 4).

Таблица 4

Содержание гормонов гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси у интактных животных и у крыс с карциномой Герена

	КТ-рилизинг гипоталамус	АКТГ гипофиз	АКТГ сыворотка	Кортизол надпочечники	Кортизол сыворотка
Самки					
Интактные животные	0,33±0,02	80,6±7,2	4,55±0,41	35,78±3,1	47,9±3,9
Основная группа	0,37±0,03	69,0±5,1	7,22±0,53 <sup>1</sup>	47,67±4,2 <sup>1</sup>	59,8±5,1 <sup>1</sup>
Самцы					
Интактные животные	0,23±0,02	79,9±7,1	6,12±0,5	28,1±1,9	52,43±4,3
Основная группа	2,2±0,02 <sup>1</sup>	46,0±4,3 <sup>1</sup>	60,86±5,4 <sup>1</sup>	65,32±5,5 <sup>1</sup>	88,1±6,1 <sup>1</sup>

Примечание: 1 – значимые отличия по сравнению с показателями интактных животных,  $p < 0,05$

У самцов крыс с ростом карциномы Герена в течение 7 дней по сравнению с интактными животными установлено резкое повышение в гипоталамусе уровня КТ-рилизинга (в 9,6 раза), в гипофизе снижение концентрации АКТГ в 1,7 раза, но повышение АКТГ в сыворотке в 9,9 раза. При этом содержание кортизола возросло и в надпочечниках в 2,3 раза, и в сыворотке в 1,7 раза по сравнению с интактными животными.

**Обсуждение.** Несмотря на то что существует большое количество факторов, стимулирующих развитие опухолей, на сегодняшний день стрессу, особенно хроническому, отводят главенствующее место [11]. Известно, что ГГТ и ГГН оси принимают активное участие в ответной реакции организма на любые стрессорные воздействия, в том числе и на рост злокачественной опухоли [12].

В нашем исследовании было установлено, что уже на начальных стадиях опухолевого роста у экспериментальных животных произошли изменения в регуляторных звеньях изучаемых осей, имеющие половую специфичность. Учитывая тот факт, что средние объемы опухолей у самок на начальных этапах после перевивки были значительно меньше, чем у самцов, оказалось интересным, что у самок крыс в гипоталамусе выявлено снижение уровня ТГ-рилизинга без изменений содержания КТ-рилизинга, тогда как у самцов с большими объемами опухолевого узла, напротив, в гипоталамусе установлено повышение уровня КТ-рилизинга без значимых изменений ТГ-рилизинга.

Резкое повышение уровня КТ-рилизинг-гормона в гипоталамусе самцов крыс на начальных этапах роста перевивной карциномы Герена может являться одним из факторов, способствующим быстрому росту опухоли, так как известно, что члены семейства КТ-рилизинг-гормона могут влиять на клеточные процессы, такие как пролиферация, миграция, инвазия и апоптоз. Кроме того, кортикотропин-рилизинг-гормон уже давно признан

ключевым фактором в реакциях на стресс, в результате чего активируются сигнальные пути, которые повышают экспрессию ряда онкогенов, способствующих многочисленным биологическим процессам злокачественного роста, включая пролиферацию, нестабильность генома, ангиогенез, метастазирование, уклонение от иммунитета и метаболические нарушения [3]. В экспериментальных исследованиях установлены изменения уровня КТ-рилизинг-гормона не только в гипоталамусе, но и непосредственно в опухолях, в частности в меланоме B16/F10 у мышей линии C57BL/6 [8].

В ответ на изменение содержания рилизинг-гормонов в гипоталамусе нами не установлен адекватный физиологический ответ синтеза гипофизарных пептидов у животных-опухоленосителей. Так, у самок не выявлено каких-либо изменений в уровне ТТГ, тогда как у самцов в ответ на повышение уровня КТ-рилизинга уровень АКТГ снизился. Такая дискоординация в изменении уровня ТТГ и АКТГ в ответ на повышение или снижение рилизинг-гормонов может свидетельствовать о разбалансировке центральных регуляторных механизмов ГГТ и ГГН осей организма уже на ранних этапах опухолевого роста.

Еще одним интересным и, на наш взгляд, важным моментом оказался тот факт, что уровень тропных гормонов в крови не отражал изменений в содержании этих показателей в гипофизе животных. У самок, несмотря на отсутствие изменения концентрации ТТГ и АКТГ в гипофизе, уровень ТТГ в крови снизился, а АКТГ – повысился. У самцов, несмотря на снижение уровня АКТГ и отсутствие изменений концентрации ТТГ в гипофизе, их содержание в крови возросло.

Наши исследования показали, что уже на начальных стадиях роста злокачественной опухоли у экспериментальных животных оказываются задействованы центральные регуляторные структуры, что подтверждает понимание опухолевой болезни не как локального поражения, а как системного заболевания. Кроме того, синтез основных гормонов в периферических железах также не был скоординирован регуляторными пептидами гипоталамуса и гипофиза. Так, у самок, несмотря на отсутствие роста уровня КТ-рилизинга и АКТГ в мозге, но выброс АКТГ в кровь, возросло содержание кортизола в надпочечниках. У самцов также установлен рост уровня кортизола в надпочечниках в ответ на рост уровня КТ-рилизинга в гипоталамусе и падение содержания АКТГ в гипофизе. При этом концентрация кортизола в сыворотке крови у самок на начальных стадиях опухолевого роста не имела значимых отличий от показателей у интактных животных, тогда как у самцов была повышена. Литературные данные свидетельствуют о важной роли глюкокортикоидов в злокачественном процессе. Так, в экспериментах с мышами было показано, что активация ГГН оси в ответ на стрессорные воздействия приводит к избыточному высвобождению глюкокортикоидов, что может способствовать прогрессированию рака печени за счет повышения экспрессии PD-1 и

ингибирования активности НК-клеток, а также способствует повреждению ДНК и мешает процессам репарации, индуцируя выработку АФК [13, 14].

Полученные половые различия в изменении содержания КТ-рилизинга, АКТГ и кортизола в ответ на начало роста перевивной карциномы Герена свидетельствуют о том, что у самок по сравнению с самцами активация ГГН оси происходит позже. Известно, что половые стероиды в значительной степени ответственны за дифференциальную реакцию на физические или психологические угрозы между полами. Точно так же повышенный уровень гормонов стресса может негативно регулировать репродуктивную нейроэндокринную ось и, следовательно, уровень циркулирующих гонадных гормонов. Выявлены биологические и физиологические различия между самками и самцами крыс, особенно в том, как они реагируют на стресс [15].

Неоднозначная ситуация выявлена относительно периферического органа ГГТ оси – щитовидной железы. У самцов нами были отмечены активация синтеза общих и свободных форм тиреоидных гормонов и накопление их в ткани щитовидной железы. Эта картина совершенно не соответствовала клиническому гипотиреозу, который можно было определить в нашем эксперименте у животных по показателям крови (повышенный уровень ТТГ и низкие общие и свободные формы тиреоидных гормонов). Известно, что секреция ТТГ гипофизом регулируется по классической схеме отрицательной обратной связи, поэтому считается, что повышенный уровень ТТГ в крови указывает на низкую периферическую функцию щитовидной железы [16].

У самок ситуация оказалась совершенно иной, нежели у самцов, так как в ткани щитовидной железы установлено снижение уровня общих форм тиреоидных гормонов с повышением их свободных форм, очевидно, за счет активации дейодиназ. При этом показатели в крови у самок крыс с опухолевым ростом свидетельствовали о Low3/Low4 синдроме, когда низкий уровень FT3 и FT4 в крови не контролируется ТТГ.

Экспериментальные исследования по перевивке меланомы B16/F10 мышам демонстрируют существенные нарушения в работе гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси и половую зависимость содержания тиреоидных гормонов не только в крови и щитовидной железе, но и в опухолевой ткани [8, 9]. В ряде исследований показан защитный эффект гипотиреоза в отношении различных злокачественных опухолей [2], однако в нашем исследовании очевидно, что низкий уровень тиреоидных гормонов в крови был следствием развития исследованных заболеваний, а не их причиной.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о несомненном влиянии роста карциномы Герена на тиреоидную и надпочечниковую ось у крыс, затрагивающем как

центральные регуляторные факторы – гипоталамус и гипофиз, так и периферические органы – щитовидную железу и надпочечники.

### Список литературы

1. Козлова М.Б., Франциянц Е.М., Салатова А.М., Комарова Е.Ф., Погорелова Ю.А. Первичные опухоли и их метастазы в головной мозг: особенности влияния на системный статус тиреоидных гормонов и кортизола // *Фундаментальные исследования*. 2014. № 7-1. С. 81-86. DOI: 10.18821/1028-9984-2016-21-5-253-258.
2. 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. no. 10. P. 59. DOI: 10.3389/fendo.2019.00059
3. Cui B., Peng F., Lu J., He B., Su Q., Luo H., Deng Z., Jiang T., Su K., Huang Y., Ud Din Z., Lam E.W., Kelley K.W., Liu Q. Cancer and stress: NextGen strategies. *Brain, behavior and immunity*. 2021. no. 93. P. 368-383. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.11.005.
4. 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. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022. vol. 23. no. 1. P. 436. DOI: 10.3390/ijms23010436.
5. Kestra S., Tabor V.H., Alvergne A. Reinterpreting patterns of variation in human thyroid function: An evolutionary ecology perspective. *Evolution, Medicine and Public Health*. 2021. no. 9. P. 93-112. DOI: 10.1093/emph/eoaa043.
6. Cui B., Peng F., Lu J., He B., Su Q., Luo H., Deng Z., Jiang T., Su K., Huang Y., Ud Din Z., Lam E.W., Kelley K.W., Liu Q. Cancer and stress: NextGen strategies. *Brain, behavior and immunity*. 2021. no. 93. P. 368-383. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.11.005.
7. Козлова М.Б., Франциянц Е.М., Владимирова Л.Ю., Анапалян В.Х., Бандовкина В.А., Светицкая Я.В., Кучкина Л.П., Босенко Е.С., Логвиненко А.А. Тиреоидный и глюкокортикоидный статус у больных со злокачественной и доброкачественной патологией молочных желез // *Сибирский онкологический журнал*. 2009. № 4. С. 52-56.
8. Франциянц Е.М., Бандовкина В.А., Каплиева И.В., Трепитаки Л.К., Черярина Н.Д., Димитриади С.Н., Пржедецкий Ю.В. Влияние роста перевивной меланомы В16/F10 на функционирование гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и тиреоидной осей организма у самцов и самок мышей // *Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Серия: Естественные науки*. 2017. № 3-2 (195-2). С. 118-124. DOI: 10.23683/0321-3005-2017-3-2-118-124.

9. Кит О.И., Франциянц Е.М., Бандовкина В.А., Черярина Н.Д. Половые различия функционирования щитовидной железы в динамике роста перевивной меланомы В16/F10 у мышей // Российский онкологический журнал. 2016. Т. 21. № 5. С. 253-258.
10. Франциянц Е.М., Нескубина И.В., Черярина Н.Д., Сурикова Е.И., Шихлярова А.И., Бандовкина В.А., Немашкалова Л.А., Каплиева И.В., Трепитаки Л.К., Качесова П.С., Котиева И.М., Морозова М.И., Погорелова Ю.А. Функциональное состояние митохондрий кардиомиоцитов при злокачественном процессе на фоне коморбидной патологии в эксперименте // Южно-Российский онкологический журнал. 2021. Т. 2. № 3. С. 13-22. DOI: 10.37748/2686-9039-2021-2-3-2.
11. Dai S., Mo Y., Wang Y., Xiang B., Liao Q., Zhou M. et al. Chronic Stress Promotes Cancer Development. *Frontiers in Oncology*. 2020. no. 10. P. 1492. DOI: 10.3389/fonc.2020.01492.
12. Wendel J., Verma A., Dhevan V., Chauhan S.C., Tripathi M.K. Stress and Molecular Drivers for Cancer Progression: A Longstanding Hypothesis. *Biomedical Journal of Scientific and Technical Research*. 2021. vol. 37. no. 1. P. 29134-29138. DOI: 10.26717/bjstr.2021.37.005953.
13. Zhao Y., Jia Y., Shi T., Wang W., Shao D., Zheng X. et al. Depression Promotes Hepatocellular Carcinoma Progression Through a Glucocorticoids Mediated Up-Regulation of PD-1 Expression in Tumor Infiltrating NK Cells. *Carcinogenesis*. 2019. vol. 40. no. 9. P. 1132-1141. DOI: 10.1093/carcin/bgz01710.1093/carcin/bgz017.
14. Wu W., Liu S., Liang Y., Zhou Z., Bian W., Liu X. Stress Hormone Cortisol Enhances Bcl2 Like-12 Expression to Inhibit P53 in Hepatocellular Carcinoma Cells. *Digestive Diseases and Sciences*. 2017. no. 62. P. 3495-500. DOI: 10.1007/s10620-017-4798-1.
15. Flaherty R.L., Owen M., Fagan-Murphy A., Intabli H., Healy D., Patel A. et al. Glucocorticoids Induce Production of Reactive Oxygen Species/Reactive Nitrogen Species and DNA Damage Through an Inos Mediated Pathway in Breast Cancer. *Breast Cancer Research*. 2017. no. 19. P. 35. DOI: 10.1186/s13058-017-0823-8.
16. Oyola M.G., Handa R.J. Hypothalamic-pituitary-adrenal and hypothalamic-pituitary-gonadal axes: sex differences in regulation of stress responsivity. *Stress*. 2017. vol. 20. no. 5. P. 476-494. DOI: 10.1080/10253890.2017.1369523.