

ОСОБЕННОСТИ ДИНАМИКИ ПОЛОВЫХ СТЕРОИДОВ В КРОВИ И ТКАНЯХ У МЫШЕЙ ОБОИХ ПОЛОВ ПРИ РАЗВИТИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОГО ПРОЦЕССА НА ФОНЕ ГИПЕРТИРЕОЗА

Бандовкина В.А.¹, Франциянц Е.М.¹, Каплиева И.В.¹, Нескубина И.В.¹, Васильева Е.О.¹, Шихлярова А.И.¹, Гусарева М.А.¹, Трепитаки Л.К.¹, Черярина Н.Д.¹, Погорелова Ю.А.¹, Сурикова Е.И.¹, Удаленкова И.А.¹, Волкова В.Л.¹, Росторгуев Э.Е.¹, Ушакова Н.Д.¹

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, e-mail: sunsur2000@mail.ru

Цель: определить влияние индуцированного гипертиреоза на уровень стероидных гормонов у мышей линии C57BL/6 с карциномой легкого Льюис с учетом пола животных. Мыши C57BL/6 разделены на группы: интактная (самцы n=8, самки n=8); контрольная (самцы n=16, самки n=16) – гипертиреоз; группа сравнения (самцы n=16, самки n=16) – подкожная перевивка карциномы легкого Льюис (LLC); основная группа (самцы n=16, самки n=16) – перевивка LLC на фоне гипертиреоза. Декапитация животных производилась на 25-е сутки после перевивки опухоли. В гомогенатах кожи, опухоли и сыворотке крови определяли содержание половых гормонов: эстрогена (Э-н), прогестерона (Пр), эстрадиола (Э-л), тестостерона (Тобщ). Статистическая обработка проведена в программе Statistica 10.0.

У самок основной группы в сыворотке крови содержание прогестерона было ниже, чем у самок с самостоятельно растущей опухолью, и не отличалось от уровня при индуцированном гипертиреозе. Концентрация тестостерона оказалась ниже в основной группе по сравнению с аналогичным показателем в группе с самостоятельно растущей LLC и по сравнению со значениями у животных с гипертиреозом. У самцов основной группы концентрация тестостерона в крови оказалась ниже, чем при гипертиреозе и при самостоятельном росте LLC. В коже самцов основной группы уровень тестостерона был выше, чем в группах с гипертиреозом и с самостоятельным ростом LLC. В опухоли самок основной группы по сравнению с группой с самостоятельным ростом LLC снижался уровень эстрадиола, но повышалось содержание эстрогена. В опухоли самцов основной группы уровень прогестерона и эстрадиола был ниже по сравнению с показателями при самостоятельном росте LLC. Гипертиреоз, самостоятельный рост LLC и сочетание этих двух процессов влекут специфические изменения гормонального фона у мышей в зависимости от пола с включением механизмов перекрестного стимулирующего влияния высоких концентраций триiodтиронина на тиреоидные и эстрогеновые рецепторы.

Ключевые слова: гипертиреоз, мыши, карцинома Льюиса, эстрон, прогестерон, тестостерон.

FEATURES OF THE DYNAMICS OF SEX STEROIDS IN THE BLOOD AND TISSUES OF BOTH MALE AND FEMALE MICE DURING THE DEVELOPMENT OF A MALIGNANT PROCESS AGAINST THE BACKGROUND OF HYPERTHYROIDISM

Bandovkina V.A., Frantsiyants E.M., Kaplieva I.V., Neskubina I.V., Vasilieva E.O., Shikhlyarova A.I., Gusareva M.A., Trepitaki L.K., Cheryarina N.D., Pogorelova Yu.A., Surikova E.I., Udalenkova I.A., Volkova V.L., Rostorguev E.E., Ushakova N.D.

FSBI «National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia», Rostov-on-Don, e-mail: sunsur2000@mail.ru

Purpose: to determine the effect of induced hyperthyroidism on the level of steroid hormones in C57BL/6 mice with Lewis lung carcinoma, taking into account the sex of the animals. C57BL/6 mice were divided into some groups: intact (males n=8, females n=8); control (males n=16, females n=16) – hyperthyroidism; comparison group (males n=16, females n=16) – subcutaneous transplantation of Lewis lung carcinoma (LLC); main group (males n=16, females n=16) – LLC transplantation in the context of hyperthyroidism. Decapitation of animals 25 days after tumor transplantation. The content of sex hormones (estrone (E-n), progesterone (Pr), estradiol (E-l), testosterone (T total)) was determined in skin homogenates, tumors, and blood serum. Statistical analysis was performed using the «Statistica 10.0» program. In the serum of blood of the females in the main group, the progesterone content was lower than in females with independently growing tumors and did not differ from the levels in induced hyperthyroidism. The testosterone concentration was lower in the main group compared to independently growing LLC and compared to values in animals with hyperthyroidism. In males of the main group, the testosterone concentration in the blood was lower than in hyperthyroidism and independent growth of LLC. The testosterone level in the skin of male main group was higher than in hyperthyroidism and in independent LLC

growth. In the tumors of female main group, compared to independent LLC growth, the estradiol level decreased, but the estrone content increased. In the tumors of male main group, the level of progesterone and estradiol was lower compared to the indicators in independent LLC growth. Hyperthyroidism, autonomous growth of LLC, and the combination of these two processes lead to specific changes in hormonal background in mice, depending on gender, including mechanisms of cross-stimulating influence of high concentrations of triiodothyronine on thyroid and estrogen receptors.

Keywords: hyperthyroidism, mice, Lewis lung carcinoma, estrone, progesterone, testosterone.

Введение

У млекопитающих существует сложная перекрестная связь межклеточных сетей и внутриклеточных сигнальных путей между тиреоидными гормонами и половыми стероидами. Тиреоидные гормоны оказывают прямое воздействие на гонады через специфические ядерные рецепторы, а также регулируют биодоступность половых стероидов [1]. Половые гормоны, в свою очередь, модифицируют функцию гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной (ГГТ) оси. Так, все звенья ГГТ-оси находятся в зависимости от гормонального фона половых стероидов, концентрация которых меняется в течение жизни, а также регулируются половыми хромосомами, определяющими экспрессию соответствующих генов. Кроме того, известно, что активность нейронов тиреотропин-рилизинг-гормона (ТРГ) имеет зависимость от пола [2].

Распространенность заболеваний щитовидной железы у женщин выше, чем у мужчин. Известно, что как гипотиреоз, так и гипертиреоз связаны с изменениями концентрации половых гормонов у обоих полов, а также с овуляторной функцией (нарушение менструального цикла, менархе и менопауза) у женщин [1] и эректильной дисфункцией у мужчин [3]. В то же время большинство исследований, посвященных функционированию ГГТ-оси, было проведено только на мужчинах, в результате была продемонстрирована тонкая регуляция данной оси, которая поддерживает циркулирующие периферические гормоны в довольно постоянном диапазоне [4].

В настоящее время существует ограниченное количество не только клинических исследований с учетом половых особенностей, но и экспериментальных исследований, в которых использовались животные обоих полов в рамках одного и того же экспериментального плана [5, 6, 7]. Некоторые исследователи продемонстрировали на животных обоего пола половую специфичность в изменении активности ГГТ регуляторной оси [2, 7].

На основании экспериментальных данных было сформировано утверждение, свидетельствующее о том, что тиреоидные гормоны могут поддерживать эстроген-зависимую пролиферацию клеток злокачественных опухолей, в частности рака молочной железы, несколькими способами: за счет увеличения экспрессии рецепторов эстрогена α (ER α) [8]; рецепторы эстрогенов и тиреоидных гормонов имеют один и тот же сайт связывания и,

возможно, перекрестное взаимодействие; тироксин через рецептор интегрин $\alpha\text{v}\beta\text{3}$ может активировать передачу сигналов с помощью митоген-активируемой протеинкиназы (МАРК)-зависимой протеинкиназы и фосфорилирования ядерного ER α , в результате чего возможны взаимодействие с хроматином и модуляция экспрессии генов даже в отсутствие эстрогена [9]. В недавних исследованиях было обнаружено, что посредством передачи сигналов рецептора интегрин тиреоидные гормоны способствуют пролиферации клеток, даже лишенных ER. Было показано, что, помимо влияния на клеточный цикл, тиреоидные гормоны способствуют прогрессированию злокачественных опухолей путем стимуляции аэробного гликолиза (эффект Варбурга), что и будет вызывать усиление метастазирования и инвазии опухолей [10]. Кроме того, стимуляция поверхностных эпителиальных клеток яичников трийодтиронином (Т3) индуцирует воспалительный профиль экспрессии генов и активирует матриксную металлопротеиназу [11]. Все вышесказанное обуславливает необходимость установления регуляторных взаимосвязей тиреотропной и гонадной осей при использовании моделирования злокачественного роста, сопряженного с коморбидной патологией, на животных с учетом их половой принадлежности.

Цель исследования. Определить влияние индуцированного гипертиреоза на уровень стероидных гормонов у мышей линии C57BL/6 с карциномой легкого Льюис с учетом пола животных.

Материалы и методы исследования. Экспериментальная работа проведена на самках и самцах мышей C57BL/6 с массой тела 22–25 г (n=112). Животные были распределены методом случайной выборки на группы: интактная (самцы n=8, самки n=8); контрольная (самцы n=16, самки n=16) – гипертиреоз моделировали внутрибрюшинным введением лиотиронина натрия («Тиромель», Турция) в дозе 20 мкг на 100 г массы мыши в 0,5 мл физиологического раствора ежедневно в течение всего эксперимента; группа сравнения (самцы n=16, самки n=16) – мыши с подкожной перевивкой карциномы легкого Льюис (LLC) в дозе 2 млн клеток в 0,5 мл физиологического раствора. Основная группа (самцы n=16, самки n=16) – мыши с подкожной перевивкой LLC в дозе 2×10^6 клеток в 0,5 мл физиологического раствора на фоне индуцированного гипертиреоза. Гипертиреоз у животных подтверждали определением содержания в сыворотке крови общего тироксина (Т4), трийодтиронина (Т3) и тиреотропного гормона (ТТГ) радиоиммунным методом (РИА) с помощью стандартных наборов (Immunotech, Чехия).

Животных с опухолевым ростом декапитировали на 25-е сутки от момента перевивки опухоли. После декапитации животных с использованием хладагентов выделяли кожу и опухоль, промывали в физиологическом растворе, обсушивали и получали механическим способом 10%-ные гомогенаты кожи и опухоли, приготовленные на 0,1М калий-фосфатном

буфере рН 7,4, содержащем 0,1% Твин-20 и 1% БСА. В гомогенатах тканей (кожа, опухоль) и сыворотке крови с использованием стандартных РИА и ИФА наборов определяли содержание половых гормонов: эстрогена (Э-н) (DVC, Канада); прогестерона (Пр), эстрадиола (Э-л), тестостерона (Тобщ) (Immunotech, Чехия). Статистическую обработку полученных результатов проводили 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. Оценку статистической значимости различий между показателями в сравниваемых группах осуществляли параметрическим методом по t-критерию Стьюдента и непараметрическим методом – по критерию Манна–Уитни в зависимости от наличия или отсутствия нормальности распределения. Критический уровень значимости $p < 0,05$ [12].

При выполнении данного исследования все манипуляции с лабораторными животными проводились в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных». Исследование одобрено этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России (протокол № 2/212 от 27 января 2023).

Результаты исследования и их обсуждение. В сыворотке крови у самок мышей контрольной группы введение препарата «Тиромель» привело к снижению уровня Пр в 2,0 раза, в то же время было установлено повышение содержания Тобщ в 7,1 раза, при этом не отмечалось изменения уровня Э-л по сравнению со значениями в группе интактных животных. У самцов контрольной группы после введения препарата «Тиромель» в сыворотке крови повышалось содержание Пр и Э-л в 4,6 раза и в 2,0 раза соответственно и снижался уровень Тобщ в 3,5 раза по сравнению с величинами у интактных животных (табл. 1).

Самостоятельный рост LLC у самок из группы сравнения оказывал влияние только на уровень Тобщ в сыворотке крови, который был увеличен в 2,9 раза по сравнению со значениями в группе интактных мышей-самок. У самцов из группы сравнения самостоятельный рост LLC способствовал повышению уровня Э-л в 2,7 раза и снижению Тобщ в 4,8 раза по сравнению с величинами у интактных мышей-самцов.

Таблица 1

Уровень половых гормонов в сыворотке крови мышей линии C57BL/6 обоего пола при различных патологических состояниях

Группы	Пр, нмоль/л	Э-л, нмоль/л	Тобщ, нмоль/л
	самки		
Интактные	1,41 \pm 0,18	0,18 \pm 0,02	2,9 \pm 0,41

		$p^3=0,0000$	$p^3=0,0000$
Тиромель	0,69±0,1 $p^1=0,0000$ $p^3=0,0000$	0,17±0,02	20,5±2,7 $p^1=0,0000$
LLC	1,19±0,17	0,23±0,03	8,5±1,0 $p^1=0,0002$
Тиромель + LLC	0,63±0,09 $p^1=0,0021$ $p^2=0,0114$ $p^3=0,0029$	0,18±0,02 $p^3=0,0312$	4,7±0,64 $p^1=0,0357$ $p^2=0,0075$ $p^3=0,0384$
	самцы		
Интактные	1,15±0,15	0,06±0,01	58,95±7,5
Тиромель	5,34±0,75 $p^1=0,0001$	0,12±0,02 $p^1=0,0317$	16,9±2,2 $p^1=0,0001$
LLC	1,63±0,25	0,16±0,02 $p^1=0,0007$	12,17±1,73 $p^1=0,0000$
Тиромель + LLC	1,42±0,19	0,11±0,02 $p^1=0,0302$	7,24±0,89 $p^1=0,0000$ $p^2=0,0262$

Примечание. Статистически значимые различия: p^1 – с интактными животными, p^2 – с животными с самостоятельным ростом LLC, p^3 – с самцами

При изучении содержания половых гормонов в сыворотке крови у мышей-самок основной группы (Тиромель + LLC) фиксировали снижение уровня Пр в 2,2 раза и повышение в 1,6 раза Тобщ по сравнению с показателями в группе интактных животных, а концентрация Э-л в крови оставалась без изменения. По отношению к соответствующим величинам у самок с самостоятельным ростом LLC в основной группе установлены низкие концентрации Пр – в 1,9 раза, которые были в пределах значений у мышей-самок с индуцированным гипертиреозом. В то же время концентрация Тобщ, хотя и была выше нормы в 1,6 раза, но оказалась ниже значений в группе самок с самостоятельно растущей LLC в 1,8 раза.

В сыворотке крови основной группы мышей-самцов было увеличено содержание Э-л в 1,8 раза и снижен уровень Тобщ в 8,1 раза по сравнению со значениями у интактных самцов, при этом уровень Пр не изменился. Концентрация Тобщ у самцов основной группы в сыворотке крови оказалась в низком диапазоне величин и была в 2,3 раза ниже, чем в группе самцов с индуцированным гипертиреозом.

В процессе экспериментального исследования были установлены межполовые различия, которые заключались в изменении уровня гормонов сыворотки крови сообразно полу животных. Определено, что у самок контрольной группы с индуцированным гипертиреозом – введение препарата «Тиромель» – уровень Пр в сыворотке крови был в 7,7 раза ниже по сравнению со значениями в сыворотке крови у соответствующей группы самцов. При самостоятельном росте карциномы легкого Льюис у животных групп сравнения не обнаружено межполовых различий в уровне изучаемых гормонов сыворотки крови. В то же время сочетание двух патологических процессов – гипертиреоза и роста карциномы легкого Льюис – в организме животных приводило к определенным межполовым расхождениям в содержании гормонов, проявления которых были следующие: уровень Пр в сыворотке крови у самок был снижен в 2,2 раза и Тобщ снижен в 1,5 раза по сравнению с соответствующими значениями в сыворотке крови у самцов.

Далее провели исследование половых гормонов в образцах кожи (табл. 2).

Таблица 2

Уровень половых гормонов в образцах кожи мышей линии C57BL/6 обоего пола при различных патологических состояниях

Группы	Пр, нмоль/г тк	Э-л, нмоль/г тк	Тобщ, нмоль/г тк	Э-н, пг/г тк
самки				
Интактные	1,9±0,29 p ³ =0,0388	0,013±0,002 p ³ =0,0275	1,23±0,11	1515,3±138,0 p ³ =0,0427
Тиромель	1,04±0,14 p ¹ =0,0207 p ³ =0,0242	0,03±0,005 p ¹ =0,0118 p ³ =0,0010	1,16±0,12 p ³ =0,0122	1518,8±75,9 p ³ =0,0015
LLC	1,1±0,1 p ¹ =0,0221 p ³ =0,0000	0,02±0,003 p ³ =0,0003	0,77±0,06 p ¹ =0,0031 p ³ =0,0010	1235,8±118,4 p ³ =0,0136
Тиромель + LLC	1,29±0,13 p ¹ =0,0049 p ³ =0,0006	0,02±0,003 p ¹ =0,0032 p ³ =0,0028	1,31±0,14 p ² =0,0041 p ³ =0,0002	1211,7±153,7 p ³ =0,0000
самцы				
Интактные	1,18±0,12	0,008±0,0006	1,11±0,08	1845,43±46,5
Тиромель	0,62±0,08 p ¹ =0,0017	0,007±0,0005	0,72±0,09 p ¹ =0,0067	2219,2±154,7

LLC	0,45±0,05 p ¹ =0,0000	0,05±0,005 p ¹ =0,0000	1,51±0,16 p ¹ =0,0489	1890,6±193,3
Тиромель + LLC	0,6±0,07 p ¹ =0,0011	0,04±0,004 p ¹ =0,0000	2,3±0,13 p ¹ =0,0000 p ² =0,0027	2711,3±209,1 p ¹ =0,0016 p ² =0,0137

Примечание. Статистически значимые различия: p¹ – с интактными животными, p² – с животными с самостоятельным ростом LLC, p³ – с самцами.

Установлено, что в коже у самок с гипертиреозом по сравнению с интактными величинами снижался уровень Пр в 1,8 раза, но повышалось содержание Э-л в 2,3 раза, без изменения показателей Тобщ и Э-н.

У самок с самостоятельным ростом LLC в образцах кожи по сравнению с показателями у интактных животных концентрации Пр и Тобщ были ниже в 1,7 раза и в 1,6 раза соответственно, а величины Э-л, напротив, выше в 1,5 раза, содержание Э-н статистически значимых не менялось.

В основной группе самок при изучении содержания половых гормонов в образцах кожи, так же как и в контрольной группе и группе сравнения, определили снижение уровня Пр в 1,5 раза, но повышение Э-л в 1,5 раза по сравнению с показателями у интактных мышей-самок. Статистически значимых изменений концентрации Тобщ и Э-н не обнаружено.

В образцах кожи мышей-самцов с индуцированным гипертиреозом снижался уровень Пр в 1,9 раза и Тобщ в 1,5 раза по сравнению со значениями в коже у интактных самцов; статистически значимых изменений показателей Э-л и Э-н не отмечено.

В условиях самостоятельного роста LLC у самцов в коже были определены низкое содержание Пр – в 2,6 раза ниже по сравнению с величинами у интактных животных – и высокие значения Э-л и Тобщ – выше в 6,3 раза и в 1,4 раза соответственно, но без значимых изменений уровня Э-н.

У группы самцов с ростом LLC на фоне гипертиреоза в образцах кожи уровень Пр был ниже, чем у интактных животных, в 2,0 раза, а концентрация Э-л, Э-н и Тобщ – выше в 5,0 раз, в 1,5 раза и в 2,1 раза соответственно. Именно в основной группе у самцов были отмечены максимальные показатели тестостерона в коже: выше, чем при гипертиреозе, в 3,2 раза, и выше, чем при самостоятельном росте карциномы легкого Льюис, в 1,5 раза.

По содержанию половых гормонов в коже животных были определены межполовые различия при изучаемых патологических процессах. У самок с индуцированным гипертиреозом уровень Пр, Э-л, Тобщ в образцах кожи были выше соответствующих значений у самцов в 1,7 раза, 4,2 раза и 1,6 раза, а уровень эстрогена – ниже в 1,5 раза. В условиях самостоятельного роста LLC у самок в образцах кожи уровни Пр и Э-л превышали значения в

группе самцов с самостоятельным ростом LLC в 3,1 раза и 2,8 раза соответственно. Содержание Тобщ и Э-н в коже было выше у самцов в 2,0 раза и 1,5 раза по сравнению со значениями у самок с LLC. Развитие опухоли на фоне индуцированного гипертиреоза повлекло межполовое разобщение в содержании всех изучаемых половых гормонов в коже. Так, у основной группы самцов в коже были выявлены более высокие уровни Э-л, Тобщ и Э-н, которые превышали соответствующие значения у самок в коже в 2,0 раза, в 1,7 раза и 2,2 раза, а уровень Пр, напротив, был выше у самок в 2,1 раза по сравнению с самцами.

Состояние индуцированного гипертиреоза в организме животных-опухоленосителей повлияло на уровень стероидных гормонов в образцах опухоли (табл. 3). У самок основной группы по сравнению с самками из группы с самостоятельным ростом карциномы легкого Льюис в образцах опухоли был снижен уровень Э-л в 1,8 раза, но повышен Э-н в 1,5 раза, без изменения концентрации Пр и Тобщ.

Таблица 3

Содержание половых гормонов в образцах ткани опухоли у мышей линии C57BL/6 с карциномой легкого Льюис, растущей самостоятельно или на фоне индуцированного гипертиреоза

Группы	Пр, нмоль/г тк	Э-л, нмоль/г тк	Тобщ, нмоль/г тк	Э-н, пг/г тк
самки				
LLC	2,9±0,27	0,07±0,008 p ² =0,0274	1,5±0,16	1529,1±136,2 p ² =0,0003
Тиромель + LLC	2,5±0,19 p ² =0,0010	0,04±0,004 p ¹ =0,0049 p ² =0,0099	1,3±0,1 p ² =0,0048	2278,2±145,0 p ¹ =0,0026 p ² =0,0017
самцы				
LLC	2,3±0,21	0,1±0,009	1,43±0,13	3330,46±332,9
Тиромель + LLC	1,4±0,18 p ¹ =0,0049	0,06±0,005 p ¹ =0,0024	3,1±0,5 p ¹ =0,0087	3677,3±318,0

Примечание: Статистически значимые различия: p¹ – с животными с самостоятельным ростом LLC, p² – с самцами.

В образцах опухоли у самцов основной группы по сравнению с изучаемыми показателями половых гормонов при самостоятельном росте LLC уровень Пр был ниже в 1,6 раза, Э-л – в 1,7 раза, а значения Тобщ, напротив, выше в 2,2 раза, тогда как содержание Э-н в опухолевых образцах обеих групп самцов статистически значимо не различалось.

У животных по содержанию изучаемых гормонов в ткани опухоли были обнаружены межполовые различия, как при самостоятельном росте LLC, так и при сочетании роста опухоли с индуцированным гипертиреозом. При анализе результатов было установлено, что в ткани опухоли у самцов с самостоятельным ростом LLC уровни Э-л и Э-н были выше, чем у самок, в 1,4 раза и 2,2 раза соответственно. Состояние индуцированного гипертиреоза при злокачественном процессе влияло на гормональный фон в ткани опухоли и приводило к межполовому расхождению в гормональном статусе опухоли, что проявилось в большем уровне Э-л в 1,5 раза, Тобщ в 2,4 раза и Э-н в 1,6 раза у самцов в опухолевом узле по сравнению со значениями в ткани опухоли у самок. В то же время у самок в ткани опухоли уровень Пр был выше, чем у самцов, в 1,8 раза.

Результаты экспериментального исследования показали, что в ответ на любое из рассмотренных воздействий – гипертиреоз, самостоятельный рост карциномы легкого Льюис и сочетание этих двух процессов – выявлено специфичное изменение гормонального фона у мышей в зависимости от пола.

При гипертиреозе стероидное равновесие в крови смещалось: у самок в сторону гиперандрогении на фоне дефицита Пр, тогда как у самцов, напротив, в сторону гиперэстрогении на фоне высокого Пр и недостаточности Тобщ. В коже у самок с индуцированным гипертиреозом развилась абсолютная гиперэстрогения на фоне прогестиновой недостаточности за счет роста уровня Э-л, а у самцов – относительная гиперэстрогения за счет снижения концентрации Тобщ на фоне прогестиновой недостаточности. Мы полагаем, что перестроение баланса половых гормонов с формированием измененного как центрального (сыворотка крови), так и локального (образцы кожи) фона является «благодатной почвой» для развития злокачественного процесса. На экспериментальной модели с использованием грызунов также было продемонстрировано, что гормоны щитовидной железы стимулируют рост злокачественной опухоли и ее метастазирование [13]. При этом исследователи считают, что часто тиреоидные гормоны способствуют росту опухоли, имитируя эстроген-индуцированную пролиферацию клеток.

Гормоны щитовидной железы и стероиды имеют два различных сигнальных пути: негеномный, независимый от транскрипции путь, который происходит вне ядра, и геномный, зависимый от транскрипции путь, который происходит внутри ядра. В ряде случаев передача сигналов тиреоидных и стероидных гормонов перекрывается, и негеномная передача сигналов гормона щитовидной железы может активировать ядерный ER α в клетках [14]. Рецептор гормона щитовидной железы на $\alpha v \beta 3$ управляет перекрывающимися негеномными и геномными действиями гормона щитовидной железы, может служить для модуляции геномного действия эстрогена и вносит вклад в регуляцию сложного процесса апоптоза [8].

Самостоятельный рост карциномы легкого Льюис вызвал у самок и самцов практически аналогичные изменения баланса половых гормонов в крови, которые были отмечены при гипертиреозе: гиперандрогения у самок и гиперэстрогения на фоне гиперпрогестеронемии у самцов. Также мы говорим о гиперэстрогении и дефиците прогестерона в коже у животных обоего пола, даже несмотря на небольшой рост уровня Тобщ у самцов. Известна важная роль половых стероидов в регуляции процессов пролиферации, дифференцировки и миграции клеток. Однако эффекты эстрогенов, андрогенов и прогестиннов могут быть разными или даже противоположными в зависимости от органа-мишени [15].

Так как выявленные изменения содержания половых гормонов в крови и коже в контрольных группах оказались однонаправленными, нас не удивил тот факт, что и в основной группе подобным же образом изменились исследованные показатели: у самок в крови выявлены гиперандрогенизация и прогестероновый дефицит, в коже, напротив, истинная гиперэстрогенизация с прогестинновым дефицитом. У самцов основной группы в крови обнаружена абсолютная гиперэстрогения, в коже – дефицит Пр и относительная гиперэстрогения за счет изменения соотношения Э-л и Тобщ в сторону превалирования первого. У мышей обоего пола основной группы – гипертиреоз + LLC – гормональный статус в образцах опухоли отличался от соответствующего в ткани опухоли, растущей самостоятельно: у самок был ниже уровень Э-л, но выше Э-н, тогда как у самцов в ткани карциномы легкого Льюис на фоне гипертиреоза возрастала концентрация Тобщ. Только у самок основной группы в образцах опухоли нами выявлено повышение содержания Э-н при снижении его в образцах кожи. При этом у самцов установлено нарастание содержания Э-н только в коже, без изменения его концентрации в опухолевой ткани.

Известна способность тиреоидных гормонов, уровень которых у животных основной группы был повышен в образцах кожи и опухоли, стимулировать пролиферацию клеток посредством ER α [16]. Вероятно, что в увеличении объемов опухолевых узлов у животных основной группы, как было показано ранее, задействованы механизмы, не только активируемые высокими концентрациями трийодтиронина в тканях, но и зависящие от эстрогенов. Повышенные концентрации эстрогена в образцах опухоли у самок и в образцах кожи у самцов могут способствовать не только усиленной пролиферации, но и генетической нестабильности за счет метаболизма эстрогена в 16 α -гидроксиэстрогена, так как известно его ДНК-повреждающее действие [17].

Полагаем, что изменение баланса стероидных гормонов в ответ на рост злокачественной опухоли на фоне индуцированного гипертиреоза является важным патогенетическим моментом, который свидетельствует об изменении основных синтетических и метаболических путей как в коже, так и в самой опухоли, так как известно,

что гормональные сигналы тиреоидных гормонов, включая перекрестные взаимодействия не только со своими рецепторами, но и с рецепторами половых стероидов, могут модулировать ядерную транскрипцию [14], включая ядерную локализацию классических ядерных рецепторов или изменения фосфорилирования важных ядерных сигнальных молекул, в результате чего пролиферативные эффекты возникают даже при полном отсутствии половых стероидов, в частности эстрогенов [8].

Заключение. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о существенном влиянии тиреоидного фона у мышей с LLC на уровень половых гормонов как в сыворотке крови, так и локально – в коже и образцах опухолей. При развитии злокачественного процесса LLC на фоне гипертиреоза в сыворотке крови у самок выявляется гиперандрогенизация, но при этом – абсолютная гиперэстрогения кожи, тогда как у самцов, напротив: абсолютная гиперэстрогения в сыворотке крови, но относительная гиперэстрогения в коже. Снижение уровня эстрадиола в опухолях у животных обоего пола на фоне гипертиреоза, по всей видимости, происходит за счет перекрестного стимулирующего влияния высоких концентраций трийодтиронина не только на тиреоидные рецепторы, но и на рецепторы эстрогенов, что сопровождается стимуляцией роста подкожных опухолевых узлов LLC.

Список литературы

1. Kjaergaard A.D., Marouli E., Papadopoulou A., Deloukas P., Kuś A., Sterenborg R., Teumer A., Burgess S., Åsvold B.O., Chasman D.I., Medici M., Ellervik C. Thyroid function, sex hormones and sexual function: a Mendelian randomization study // *Eur J Epidemiol.* 2021. Vol. 36. Is. 3. P. 335-344. DOI: 10.1007/s10654-021-00721-z.
2. Parra-Montes de Oca M.A., Sotelo-Rivera I., Gutiérrez-Mata A., Charli J.L., Joseph-Bravo P. Sex dimorphic responses of the hypothalamus-pituitary-thyroid axis to energy demands and stress // *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021. Vol. 12. P. 746924. DOI: 10.3389/fendo.2021.746924.
3. Gabrielson A.T., Sartor R.A., Hellstrom W.J.G. The impact of thyroid disease on sexual dysfunction in men and women // *Sex Med Rev.* 2019. Vol. 7. Is. 1. P. 57–70. DOI: 10.1016/j.sxmr.2018.05.002.
4. Bianco A.C., Dumitrescu A., Gereben B., Ribeiro M.O., Fonseca T.L., Fernandes G.W., Vocco B.L. Paradigms of dynamic control of thyroid hormone signaling // *Endocr Rev.* 2019. Vol. 40. P.1000–47. DOI: 10.1210/er.2018-00275.
5. Франциянц Е.М., Бандовкина В.А., Каплиева И.В., Сурикова Е.И., Нескубина И.В., Погорелова Ю.А., Трепитаки Л.К., Черярина Н.Д., Немашкалова Л.А., Аракелова А.Ю.

Изменение патофизиологии роста опухоли и функциональной активности гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси у крыс обоего пола при развитии карциномы Герена на фоне гипотиреоза. Южно-Российский онкологический журнал. 2022. Т.3. № 4. С. 26-39. DOI: 10.37748/2686-9039-2022-3-4-3

6. Франциянц Е.М., Нескубина И.В., Каплиева И.В., Сурикова Е.И., Черярина Н.Д., Бандовкина В.А., Погорелова Ю.А., Шихлярова А.И., Трепитаки Л.К., Немашкалова Л.А., Позднякова В.В., Солдаткина Н.В., Маслов А.А. Половые различия в содержании стероидных гормонов в митохондриях клеток сердца на этапах развития меланомы B16/F10, сопряженной с хронической нейрогенной болью // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. 2021. Т. 11. № 3. С. 40-47. DOI: 10.37279/2224-6444-2021-11-3-40-47.

7. 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 B16/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.

8. Hammes S.R., Davis P.J. Overlapping nongenomic and genomic actions of thyroid hormone and steroids // Best. Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 2015. Vol. 29. Is. 4. P. 581-93. DOI: 10.1016/j.beem.2015.04.001.

9. Hercbbergs A., Mousa S.A., Leinung M., Lin H.Y., Davis P.J. Thyroid hormone in the clinic and breast cancer // Horm. Cancer. 2018. Vol. 9. P. 139–143. DOI: 10.1007/s12672-018-0326-9.

10. Krashin E., Piekielek-Witkowska A., Ellis M., Ashur-Fabian O. Thyroid hormones and cancer: A comprehensive review of preclinical and clinical studies // Front. Endocrinol. 2019. Vol. 10. P. 59. DOI: 10.3389/fendo.2019.00059.

11. Франциянц Е.М., Бандовкина В.А., Ващенко Л.Н., Тодоров С.С., Черярина Н.Д., Салатова А.М., Кучкина Л.П., Босенко Е.С., Сафорьян Н.С., Ушакова Н.Д. Особенности синдрома эутиреоидного расстройства у больных раком молочной железы. Исследования и практика в медицине. 2023. Т. 10. № 3. С. 21-31. DOI: 10.17709/2410-1893-2023-10-3-2.

12. Leung J.H., Wang S.Y., Leung H.W.C., Yu T.S., Chan A.L.F. Hypothyroidism and hyperthyroidism related to gynecologic cancers: a nationwide population-based cohort study // Sci Rep. 2024. Vol. 14. Is. 1. P. 1892. DOI: 10.1038/s41598-023-50439-z.

13. Франциянц Е.М., Бандовкина В.А., Черярина Н.Д., Салатова А.М., Аракелова А.Ю. Влияние роста перевивной карциномы герена у крыс на активность гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой регуляторных осей организма //

Современные проблемы науки и образования. – 2022. – № 2.; URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=31680> (дата обращения: 19.09.2024).DOI: 10.17513/spno.31680.

14. Petranovic Ovcaricek P., Verburg F.A., Hoffmann M, Iakovou I., Mihailovic J., Vrachimis A., Luster M., Giovanella L. Higher thyroid hormone levels and cancer //Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2021. Vol. 48. Is. 3. P. 808–821. DOI: 10.1007/s00259-020-05018-z.

15. Gauthier B.R., Sola-García A., Cáliz-Molina M.Á., Lorenzo P.I., Cobo-Vuilleumier N., Capilla-González V., Martin-Montalvo A. Thyroid hormones in diabetes, cancer, and aging // Aging Cell. 2020. Vol. 19. Is. 11. e13260. DOI: 10.1111/accel.13260.

16. Costa A.R., Lança de Oliveira M., Cruz I., Gonçalves I., Cascalheira J.F., Santos C.RA. The sex bias of cancer // Trends Endocrinol Metab. 2020. Vol. 31. Is. 10. P. 785-799. DOI: 10.1016/j.tem.2020.07.002.

17. Ziegler R.G., Fuhrman B.J., Moore S.C., Matthews C.E. Epidemiologic studies of estrogen metabolism and breast cancer. Steroids. 2015. (Pt A). P. 67-75. DOI: 10.1016/j.steroids.2015.02.015.