

ВЛИЯНИЕ МЕДИКАМЕНТОЗНО ИЗМЕНЕННОГО ТИРЕОИДНОГО СТАТУСА НА ЧАСТОТУ РАЗВИТИЯ ВЫЗЫВАЕМЫХ МЕТИЛНИТРОЗОМОЧЕВИНОЙ ОПУХОЛЕЙ ТОЛСТОЙ КИШКИ У КРЫС

УДК 615.252+615.017

<https://doi.org/10.7816/RCF17255-62>

© Р.И. Глушаков¹, П.Г. Толкач¹, Р.А. Курбанов², А.Л. Семенов³, Г.А. Чиж², В.Л. Рейнюк⁴, В.А. Башарин¹, Б.Н. Котив¹

¹ ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург;

² ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ, Санкт-Петербург;

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ, Санкт-Петербург;

⁴ ФГБУН «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства» РФ, Санкт-Петербург

Для цитирования: Глушаков Р.И., Толкач П.Г., Курбанов Р.А., и др. Влияние медикаментозно измененного тиреоидного статуса на частоту развития вызываемых метилнитрозомочевинной опухолей толстой кишки у крыс. – 2019. – Т. 17. – № 2. – С. 55–62. <https://doi.org/10.7816/RCF17255-62>

Поступила: 08.04.2019

Одобрена: 14.05.2019

Принята: 19.06.2019

Цель — изучение влияния медикаментозно измененного тиреоидного статуса на частоту развития вызываемых N-метил-N-нитрозомочевинной (МНМ) опухолей толстой кишки у лабораторных животных. **Методы.** Исследование проведено на 99 самках беспородных крыс. Для индукции канцерогенеза выполняли четыре интравентральных инстилляций 4 мг МНМ 1 раз в 7 суток. У лабораторных животных II (гипертиреоидная, $n = 22$) и III (гипертиреоидная, $n = 22$) групп воспроизведена модель индуцированного лекарственного гипертиреоза, у животных IV (гипотиреоидная, $n = 22$) группы — модель индуцированного гипотиреоза путем введения исследуемых веществ: лиотиронина натрия, L-тироксина и пропилтиоурацила (ПТУ) соответственно интравентрально через атравматичный зонд ежедневно, начиная со дня последней интравентральной инстилляцией МНМ. I группа ($n = 22$) служила группой сравнения эффектов индуцированного МНМ-канцерогенеза толстой кишки, V груп-

па ($n = 11$) — лабораторным контролем. После выведения лабораторных животных из эксперимента производили вскрытие брюшной полости с тотальной экстирпацией толстой кишки и изготавливали гистологические срезы с целью подтверждения наличия опухоли. **Результаты.** Медикаментозное торможение функции тиреоидных гормонов (ПТУ, $2,0 \pm 0,15$ мг на 100 г массы животного 1 раз в сутки интравентрально) приводило к снижению частоты возникновения опухолей толстой кишки, которая составила 27,3%. Частота опухолей толстой кишки в группе индуцированного L-тироксина гипертиреоза была максимальной и составила 70,0% (F -критерий — 0,012, χ^2 — 7,67; $p < 0,05$ в сравнении с гипотиреоидной группой).

◆ **Ключевые слова:** тиреоидные гормоны; гипотиреоз; метилнитрозомочевина; торможение канцерогенеза у крыс; колоректальный рак; опухоли толстой кишки.

EFFECT OF ALTERED THYROID STATUS ON THE INCIDENCE OF COLON TUMORS INDUCED BY METHYLNITROSOUREA IN RATS

© R.I. Glushakov¹, P.G. Tolkach¹, R.A. Kurbanov², A.L. Semenov³, G.A. Tchizh², V.L. Reinyuk⁴, V.A. Basharin¹, B.N. Kotiv¹

¹ S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

² Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of Russian Federation, Saint Petersburg;

³ N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Healthcare of Russian Federation, Saint Petersburg;

⁴ Institute of Toxicology of Federal Medical and Biological Agency, Saint Petersburg

For citation: Glushakov RI, Tolkach PG, Kurbanov RA, et al. Effect of altered thyroid status on the incidence of colon tumors induced by methyl nitrosourea in rats. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2019;17(2):55-62. <https://doi.org/10.7816/RCF17255-62>

Received: 08.04.2019

Revised: 14.05.2019

Accepted: 19.06.2019

Aim. The present study was designed to determine whether medically induced hyper- and hypothyroidism effect on incidence of colon tumors induced by methyl nitrosourea (MNU) burden in rats. **Methods.** Female rats ($n = 88$) were randomly divided into four groups: I (euthyroid-control), II (hyperthyroid caused by liothyronine), III (hyperthyroid caused by L-thyroxine) and IV (hypothyroid caused by propylthiouracil (PTU), also 11 rats were intact control. Colon carcinogene-

sis was induced with a four intrarectal instillation of MNU (4 mg in 0.5 ml saline solution) one time per week. Liothyronine (100 ± 10 µg per 100 g of animal weight 1 time per day), L-thyroxine (100 ± 10 µg per 100 g of animal weight 1 time per day) and propylthiouracil (PTU, $2,0 \pm 0,15$ mg per 100 g of animal weight 1 time per day) were administered intragastrically through an atraumatic probe daily, starting from the day of the last intrarectal instillation of MNU. Rats were

sacrificed at 216 days after experiment beginning, and the total colon were excised, fixed for histology and analyzed.

Results. Drug inhibition of thyroid hormone function by PTU resulted in a decrease in the incidence of MNU-induced colon tumors and amounted to 27.3%. The incidence of colon tumors in the hyperthyroid group caused by L-thyroxine was

70.0% (F -test – 0.012, χ^2 – 7.67; $p < 0.05$ compared with the hypothyroid group).

◆ **Keywords:** thyroid hormones; hypothyroidism; methylnitrosourea; inhibition of carcinogenesis in rats; colon tumors; colorectal cancer.

ВВЕДЕНИЕ

Поиск механизмов и технологий, препятствующих возникновению и/или развитию рака, а также его раннему выявлению, продолжается в различных направлениях [17]. Одним из направлений вторичной профилактики злокачественных новообразований — раннего выявления опухолей или предопухолевых заболеваний является стратификация факторов риска и формирование групп повышенного риска возникновения опухолей тех или иных топических локализаций [2]. В свете новых данных о проканцерогенных эффектах избыточных концентраций йодотиронинов одну из таких групп могут составить пациенты с длительно протекающим гипертиреозом в анамнезе, например с диффузным или узловым токсическим зобом [3]. Избыточные концентрации L-тироксина (T_4) как основного, в отличие от трийодтиронина (T_3), лиганда мембранного рецептора, расположенного на интегрине CD51/CD61 ($\alpha v \beta_3$), в результате соответствующего взаимодействия приводят к активации клеточной пролиферации и ангиогенеза, а также усилению экспрессии других генов, активация которых обеспечивает автономность опухолевых клеток [6].

Цель исследования — изучение влияния медикаментозно измененного тиреоидного статуса (гипо- и гипертиреоза) на частоту развития вызываемых метилнитрозомочевинной опухолей толстой кишки у лабораторных животных (беспородных крыс).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Общий дизайн экспериментального исследования. Исследование проведено на 99 самках беспородных крыс (ФГУП «Питомник лабораторных животных «Рапполово», Ленинградская область) в возрасте 30 ± 10 дней с начальной массой тела 180–200 г, содержащихся в стандартных условиях вивария с декабря по август. Длительность карантина (акклиматизационного периода) для всех животных составляла не менее 14 дней. В течение карантина каждое животное осматривали (оценивали поведение и общее состояние) дважды в день (в утренние и вечерние часы). Лабораторных животных с подозрением на любое заболевание и/или с измененным поведением исключали из исследования в период карантина. После окончания карантина лабораторные животные были рандомизированно распределены на четыре равные группы

по 22 особи в каждой, оставшиеся 11 крыс служили контролем. Рандомизацию лабораторных животных проводили методом закрытых конвертов. Общая продолжительность эксперимента без учета карантина составила 216 дней.

Содержание животных. Питание и содержание лабораторных животных соответствовали нормам приказа МЗ СССР № 1179 от 10 октября 1983 г. «Санитарные правила по устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник». Работа проведена в соответствии с этическими принципами Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (принята в Страсбурге 18.03.1986 и подтверждена в Страсбурге 15.06.2006) [7], и одобрена локальным этическим комитетом. Животных содержали по 5–6 особей в группе в условиях свободного доступа к воде и пище.

Индукция канцерогенеза. N-метил-N-нитрозомочевина (МНМ) в виде белого порошка была предоставлена ФГБУН «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства» РФ. Проведены четыре интравенные инстилляции 4 мг МНМ, растворенной в 0,5 мл изотонического раствора натрия хлорида с кратностью 1 раз в 7 суток, при этом глубина введения ректального зонда составила 7–8 см от ануса [1].

Лекарственная индукция измененного тиреоидного статуса. На лабораторных животных второй (II, гипертиреоидная) и третьей (III, гипертиреоидная) групп воспроизведена модель индуцированного лекарственного гипертиреоза, на четвертой (IV, гипотиреоидная) группе — модель индуцированного пропилтиоурацилового гипотиреоидизма путем введения исследуемых веществ: лиотиронина натрия (сухое вещество, Balkan Pharmaceuticals, Республика Молдова) в дозе 100 ± 10 мкг на 100 г массы тела животного 1 раз в сутки, L-тироксина (сухое вещество, РУП «Белмедпрепараты», Республика Беларусь) в дозе 100 ± 10 мкг на 100 г массы тела животного 1 раз в сутки, пропилтиоурацила (сухое вещество, Merck Selbstmedikation GmbH, Германия) $2,0 \pm 0,15$ мг на 100 г массы животного 1 раз в сутки (внутрижелудочно через атравматичный полиуретановый зонд ежедневно, начиная со дня последней интравенной инстилляции МНМ). Первая (I, МНМ-контроль) группа служила группой сравнения эффектов индуцированного МНМ-канцерогенеза толстой кишки. После взвешивания лабораторных животных (не реже 1 раз в 7 дней)

■ Таблица 1. Четырехпольная таблица сопряженности для настоящего эксперимента

	Исход есть (наличие опухоли)	Исхода нет (отсутствие опухоли)	Всего
Медикаментозно измененный тиреоидный статус	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>a + b</i>
Группа сравнения	<i>c</i>	<i>d</i>	<i>c + d</i>
Всего	<i>a + c</i>	<i>b + d</i>	<i>a + b + c + d</i>

необходимое количество исследуемой субстанции растворяли в 1,0 мл индифферентного пищевого желатинового геля (Nepan Boom Gelatin Co., Ltd, КНР) и вводили соответствующей особи. С целью создания одинакового стрессового фактора лабораторные животные групп сравнения (I, МНМ-контроль, V, контроль) также получали по 1,0 мл геля внутривентрикулярно через зонд.

Морфологическое исследование. После выведения из эксперимента лабораторных животных производили вскрытие брюшной полости с тотальной экстирпацией толстой кишки с целью подтверждения наличия опухоли. Образцы тканей у всех исследованных животных забирали из участков, подозрительных на наличие новообразования, а также в пределах идентичных зон исследуемых участков толстой кишки, при этом обеспечивали случайный отбор кусочков ткани и формирование представительной выборки морфологического исследования. Далее готовили микропрепараты по стандартной методике: фиксировали, проводили в спиртах восходящей концентрации, заливали в парафин, готовили блоки, гистологические срезы (толщина срезов — 3–5 мкм) и помещали их на предметные стекла, осуществляли гистологическое окрашивание препаратов, просветление с покрытием покровным стеклом.

Статистический анализ результатов исследования. Для сравнения частоты встречаемости (инцидентность новообразований) в группах лабо-

раторных животных применяли непараметрический точный критерий Фишера. Для расчета точного критерия Фишера (*F*-критерий) выполняли построение четырехпольной таблицы сопряженности (табл. 1), исходя из количества исследуемых групп и признаков.

Точный критерий Фишера рассчитывали по формуле

$$p = \frac{(a+b)! \cdot (c+d)! \cdot (a+c)! \cdot (b+d)!}{(a)! \cdot (b)! \cdot (c)! \cdot (d)! \cdot (a+b+c+d)!}$$

где ! — символ факториала числа.

Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$, при этом сравнение проводили по группе МНМ-контроля и группе с минимальной инцидентностью опухолей толстой кишки. Рассчитывали также критерий χ^2 (с поправкой Йейтса). Процесс статистической обработки данных выполняли на персональном компьютере с помощью программ Excel, SPSS Statistics 21.0.0.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Инцидентность (частота возникновения) опухолей толстой кишки. Из табл. 2 следует, что частота возникновения химически индуцированных опухолей была максимальной в группе индуцированного L-тироксинам гипертиреоза и минимальной в группе

■ Таблица 2. Частота развития опухолей толстой кишки у крыс, вызываемая N-метил-N-нитрозомочевинной, при медикаментозно измененном тиреоидном статусе

Группа	Название группы		<i>n</i> (<i>n</i> ₁)*	Частота, % (кол-во крыс с опухолями)**	Кол-во опухолей (кол-во аденокарцином)	Коэффициент множественности	
I	МНМ	Группа сравнения	22 (21)	47,6 % (10)	13 (10)	0,62 ± 0,10	
II	МНМ	Гипертиреодная	T ₃	22 (21)	53,4 % (11)	15 (11)	0,71 ± 0,11
III	МНМ	Гипертиреодная	T ₄	22 (20)	70,0 % (14)	23 (16)	1,15 ± 0,12
IV	МНМ	Гипотиреодная		22 (22)	27,3 % (6)	10 (6)	0,45 ± 0,08
V	Контроль		11 (11)	0			

Примечание. МНМ — N-метил-N-нитрозомочевина; *n* (*n*₁) — количество лабораторных животных на начало (конец) эксперимента; * расчет инцидентности производили на количество лабораторных животных на конец (день предшествующий выводу из эксперимента) исследования; ** понимается количество лабораторных животных, имеющих не менее одной аденокарциномы толстой кишки.

■ Таблица 3. Достоверность различий в группах с медикаментозно измененным тиреоидным статусом

Группа	Название группы	n_1	Кол-во крыс с опухолями	Достоверность по отношению к IV группе (гипотиреоз)			Достоверность по отношению к I группе (МНМ-контроль)		
				Точный критерий Фишера	χ^2	χ^2 с поправкой Йейтса	Точный критерий Фишера	χ^2	χ^2 с поправкой Йейтса
I	МНМ-контроль	21	10	0,215	1,90	1,13	1,0	0	0,95
II	МНМ + гипертиреоз (T_3)	21	11	0,124	2,83	1,88	0,769	0,095	0
III	МНМ + гипертиреоз (T_4)	20	14	0,012*	7,67*	6,05*	0,208	2,114	1,293
IV	МНМ + гипотиреоз (ПТУ)	22	6	1,0	0	0,115	0,215	1,904	1,132

Примечание: МНМ — N-метил-N-нитрозомочевина; ПТУ — пропилтиоурацил; * достоверность различий при $p < 0,05$.

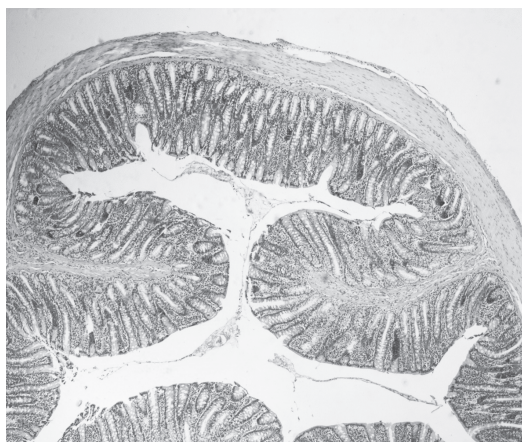


Рис. 1. Гипертрофия слизистой оболочки на фоне гипертиреоза. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 50$

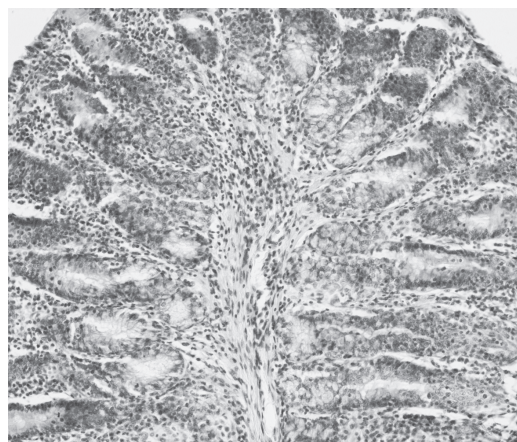


Рис. 2. Повышенная митотическая активность на фоне гипертиреоза. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 200$

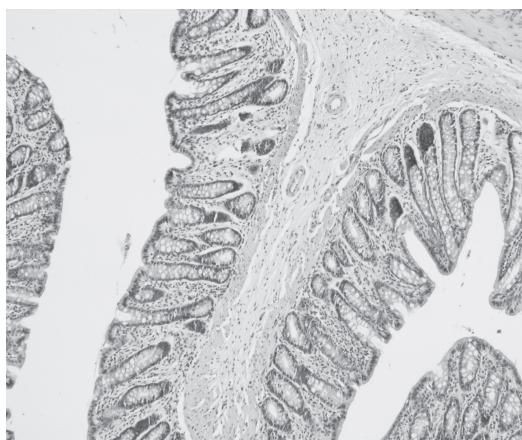


Рис. 3. Гипотрофия слизистой оболочки на фоне гипотиреоза. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 100$

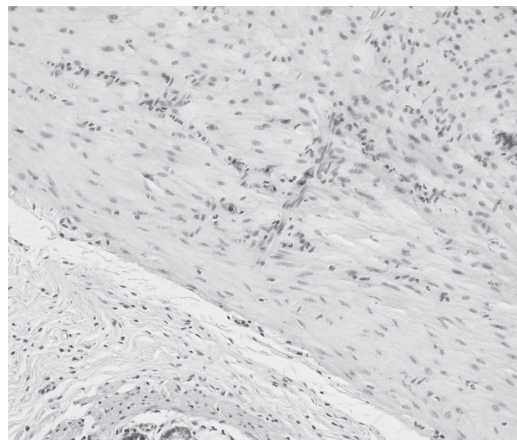


Рис. 4. Склероз подслизистой основы на фоне гипотиреоза. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 100$

индуцированного пропилтиоурацилом (ПТУ) гипотиреоза и составила 70,0 и 27,3 % соответственно ($p < 0,05$, см. табл. 3). При индукции гипертиреоза в группе лабораторных животных, получавших T_3 , частота возникновения опухолей толстой кишки была

меньше, чем при индукции гипертиреоза T_4 : 50,3 и 70,0 % соответственно.

Морфологические изменения опухолей толстой кишки. Рак толстой кишки во всех группах был представлен комплексами высокодифферен-

цированной и умеренно дифференцированной аденокарциномы, доброкачественные новообразования — тубулярной аденомой толстой кишки. При этом отмечались общие особенности морфологического строения препаратов в зависимости от тиреоидного статуса. При гипертиреозе (II и III группы) выявлены гипертрофия слизистой оболочки толстой кишки (рис. 1), увеличение числа митозов с наличием апоптотических телец среди эпителия желез слизистой оболочки кишки (рис. 2), при этом в подслизистой основе преобладали явления склероза. Во всех отделах кишки лимфоидная инфильтрация была более выражена относительно нормы — от умеренной до выраженной (см. рис. 2). При гипотиреозе, напротив, наблюдалась гипотрофия слизистой оболочки толстой кишки (рис. 3), наряду с этим определялось увеличение числа фибробластов и фиброцитов непосредственно в толще слизистой оболочки. В подслизистой основе при длительно протекающем гипотиреозе преобладали явления склероза (рис. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

К настоящему времени накоплены данные о влиянии измененного тиреоидного статуса на течение опухолевого процесса в эксперименте [4, 8, 12, 14,

18, 19] (см. табл. 4), однако материалы о влиянии гипо- и гипертиреоза на канцерогенез толстой кишки отсутствовали, что и стало целью нашего исследования. К тому же колоректальный рак является одной из глобальных проблем всемирного здравоохранения, занимая третье-четвертое место в структуре заболеваемости и второе место по смертности от онкологических заболеваний по всему миру [17].

В нашем экспериментальном наблюдении с учетом отсутствия данных о функциональном состоянии щитовидной железы у лабораторных животных в момент начала исследования воспроизводили модели фармакологической индукции гипер- и гипотиреоза с условно высокими дозами вводимых препаратов. В течение 3 дней достигали выраженного повышения и/или снижения концентрации тиреоидного гормона в периферических тканях [20]. Для индукции гипотиреоза из наиболее распространенных тиреостатиков выбрали ПТУ вследствие его фармакодинамических свойств (дополнительное ингибирование дейодиназы в периферических тканях) и высокого профиля безопасности (разрешен к применению в период беременности и лактации) [4]. Если снижение частоты возникновения опухолей толстой кишки при гипотиреозе (27,3 vs 47,6 % в МНМ-контроле) объясняется отсутствием активации негеномных рецепторов [2], то различия в частоте возникновения опухолей при индукции гипертиреоза T_4 и T_3 (70,0 vs 53,4 %) объясняются тем, что T_4 является основным лигандом

■ Таблица 4. Экспериментальные данные о влиянии измененного тиреоидного статуса на течение опухолевого процесса

Год публикации	Авторы	Опухолевая модель	Дизайн исследования	Способ индукции		Результаты
				гипотиреоза	гипертиреоза	
1979	Kumar M.S. et al. [12]	Перевиваемая опухолевая линия (саркома, фибросаркома)	Гипертиреоз vs гипотиреоз vs контроль	Радиоактивный ^{131}I	L-тироксин	Увеличение и снижение массы опухоли и метастатического индекса в группах гипер- и гипотиреоза соответственно
1981	Mishkin S.Y. et al. [14]	Перевиваемая опухолевая линия (гепатома Морриса)	Гипотиреоз vs контроль	ПТУ; радиоактивный ^{131}I ; тиреоидэктомия	–	Снижение объема опухоли, количества метастазов в легком, увеличение выживаемости в группе гипотиреоза
1999	Theodosiou C. et al. [18]	Перевиваемая опухолевая линия (РПЖ, рак легкого)	Гипотиреоз vs контроль	ПТУ	–	Снижение интенсивности опухолевого роста в группе гипотиреоза
2013	Глушаков Р.И. и др. [4]	Инбредные мыши (самки) линии СЗН-А	Гипертиреоз vs гипотиреоз vs контроль	ПТУ	L-тироксин	Увеличение и снижение частоты возникновения РМЖ в группе гипер- и гипотиреоза соответственно, увеличение метастатического индекса в группе гипертиреоза
2015	Vermey M.L. et al. [19]	МНМ-индуцированный РМЖ	Гипертиреоз vs гипотиреоз vs контроль	Тиреоидэктомия	L-тироксин	Снижение частоты возникновения опухолей в группе гипотиреоза, увеличение опухолевой массы в группе гипертиреоза
2018	Glushakov R. et al. [8]	Перевиваемая опухолевая линия рака яичника	Гипертиреоз vs гипотиреоз vs контроль	ПТУ	L-тироксин	Трехкратное (достоверное) увеличение продолжительности жизни крыс с индуцированным гипотиреозом

Примечание. МНМ — N-метил-N-нитрозомочевина; ПТУ — пропилтиоурацил; РМЖ — рак молочной железы; РПЖ — рак предстательной железы.

мембранного рецептора, в то время как T_3 — основным лигандом ядерного рецептора тиреоидного гормона [6]. Морфологические изменения в тканях толстой кишки обусловлены системным действием избытка или дефицита йодотиронинов [4], которые активируют или, соответственно, ингибируют пролиферативную активность кишечного эпителия. Лимфоидная инфильтрация при гипертиреозе вызвана иммуномодулирующими эффектами тиреоидного гормона, которые заключаются в активации синтеза тканеспецифических провоспалительных генов, что приводит к активации хемотаксиса и, соответственно, к лимфоидной инфильтрации [6]. Продемонстрированный фиброз подслизистой основы в гипертиреоидной группе, скорее всего, является следствием оксидативного стресса под действием избыточных концентраций тиреоидного гормона [13, 18, 20].

В настоящее время доступны эпидемиологические [16] и клинические [3] данные, свидетельствующие о том, что гипертиреоз, в том числе субклинический, в анамнезе или в момент обнаружения злокачественных новообразований является как прогностическим фактором риска возникновения новообразования, так и фактором, отягощающим течение опухолевого процесса — изменяющим «естественную историю развития опухоли». В проспективном исследовании с медианой наблюдения 9 лет установлено, что субклинический гипертиреоз в анамнезе достоверно повышает относительный риск развития злокачественных новообразований любой локализации в 1,34 раза (95 % ДИ 1,06–1,69), при этом рака легких — в 2,34 раза, рака предстательной железы — в 1,97 раза, колоректального рака — в 1,34 раза [10]. Терапия противоопухолевыми и/или иммунопрепаратами, например интерлейкином 2-го типа, интерферонами [5], ингибиторами тирозинкиназы [15] и ингибиторами контрольных точек иммунного ответа [9], достаточно часто приводит к снижению функции щитовидной железы — у 14–85 % пациентов, по данным разных авторов [5, 9, 15]. При этом во многих исследованиях продемонстрированы увеличение уровня объективных ответов и/или улучшение показателей суррогатных маркеров выживаемости (продолжительность безрецидивного периода, продолжительность времени до прогрессирования) у онкологических больных [15]. К настоящему времени опубликованы два сообщения об индукции медикаментозного гипотиреоза в лечении онкологических больных. А. Hercborgs et al. [11] и Е. Linetsky et al. [13] представили данные, что гипотиреоз легкой степени, индуцированный ПТУ (600 мг в сутки), в сочетании со стандартным противоопухолевым лечением (темозоломид) приводит к достоверному (трехкратному) увеличению выживаемости пациентов с мультиформной глиобластомой по сравнению с больными, получающими стандартную терапию [11, 13].

Наше исследование на модели химически индуцированных опухолей толстой кишки подтверждает роль избыточных концентраций тиреоидного гормона в регуляции опухолевого роста. Если данные экспериментального исследования найдут свое подтверждение в клинической практике, пациенты с длительно протекающим гипертиреозом в анамнезе могут быть отнесены к группе повышенного онкологического риска, а изучение тиреоидного статуса у больных колоректальным раком перед началом лечения и/или в процессе противоопухолевой терапии может быть дополнительным прогностическим маркером выживаемости данной когорты пациентов.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беспалов В.Г., Александров В.А. Влияние рыбьего жира на развитие опухолей молочной железы и толстой кишки, вызываемых метилнитрозомочевинной в органах-мишенях у крыс // Сибирский онкологический журнал. – 2015. – № 2. – С. 53–57. [Bespalov VG, Alexandrov VA. Effect of fish oil on development of mammary gland and colon tumors induced by methylnitrosourea in target organs of rats. *Sibirskii onkologicheskii zhurnal*. 2015;(2):53-57. (In Russ.)]
2. Глушаков Р.И., Власьева О.В., Соболев И.В., и др. Тиреоидный статус как прогностический маркер в онкологии // Злокачественные опухоли. – 2015. – № 2. – С. 13–20. [Glushakov RI, Vlaseva OV, Sobolev IV, et al. Thyroid hormonal status as a prognostic risk factors in cancer patients. *Malignant Tumours*. 2015;(2):13-20. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2015-2-13-20>.
3. Глушаков Р.И., Козырко Е.В., Соболев И.В., и др. Заболевания щитовидной железы и риск возникновения нетиреоидной патологии // Казанский медицинский журнал. – 2017. – Т. 98. – № 1. – С. 77–84. [Glushakov RI, Kozyrko EV, Sobolev IV, et al. Thyroid diseases and risk of non-thyroidal pathology. *Kazanskii meditsinskii zhurnal*. 2017;98(1):77-84. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17750/KMJ2017-77>.
4. Глушаков Р.И., Прошин С.Н., Тапильская Н.И. Частота возникновения опухоли молочной железы при индуцированном гипертиреозе в эксперименте // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2013. – Т. 156. – № 8. – С. 212–214. [Glushakov RI, Proshin SN, Tapilskaya NI. The incidence of breast tumor during experimental hyperthyroidism. *Biull Eksp Biol Med*. 2013;156(8):212-214. (In Russ.)]
5. Castinetti F, Albarel F, Archambeaud F, et al. Endocrine side-effects of new anticancer therapies: overall monitoring and conclusions. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2018;79(5):591-595. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2018.07.005>.
6. Davis PJ, Leonard JL, Lin HY, et al. Molecular basis of nongenomic actions of thyroid hormone.

- Vitam Horm.* 2018;106:67-96. <https://doi.org/10.1016/bs.vh.2017.06.001>.
7. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes. European treaty series, No. 123. Strasbourg; 18.III.1986. Available from: <https://rm.coe.int/168007a67b>.
 8. Glushakov R, Sulin K, Semenov A, et al. The effect on the altered thyroid status for ovarian tumor xenografts in rats. *Research Journal of Pharmacy and Technology.* 2018;11(6):2317-2322. <https://doi.org/10.5958/0974-360X.2018.00430.4>.
 9. Guaraldi F, La Selva R, Samà MT, et al. Characterization and implications of thyroid dysfunction induced by immune checkpoint inhibitors in real-life clinical practice: a long-term prospective study from a referral institution. *J Endocrinol Invest.* 2018;41(5):549-556. <https://doi.org/10.1007/s40618-017-0772-1>.
 10. Hellevik AI, Asvold BO, Bjørø T, et al. Thyroid function and cancer risk: a prospective population study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009;18 (2):570-574. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-08-0911>.
 11. Hercbergs AA, Goyal LK, Suh JH, et al. Propylthiouracil-induced chemical hypothyroidism with high-dose tamoxifen prolongs survival in recurrent high grade glioma: a phase I/II study. *Anticancer Res.* 2003;23(1B):617-626.
 12. Kumar MS, Chiang T, Deodhar SD. Enhancing effect of thyroxine on tumor growth and metastases in syngeneic mouse tumor systems. *Cancer Research.* 1979;39(9):3515-3518.
 13. Linetsky E, Hercbergs AA, Dotan S, et al. Time to tumor progression (TTP) and quality of life (QOL) following propylthiouracil induction of chemical hypothyroidism in failed malignant gliomas. In: Abstracts from the World Federation of Neuro-Oncology Second Quadrennial Meeting and the Sixth Meeting of the European Association for Neuro-Oncology. *Neuro Oncol.* 2005;7(3):279-402. <https://doi.org/10.1215/S1152851705200388>.
 14. Mishkin SY, Pollack R, Yalovsky MA, et al. Inhibition of local and metastatic hepatoma growth and prolongation of survival after induction of hypothyroidism. *Cancer Research.* 1981;41(8):3040-3045.
 15. Sabatier R, Eymard JC, Walz J, et al. Could thyroid dysfunction influence outcome in sunitinib-treated metastatic renal cell carcinoma? *Ann Oncol.* 2012;23(3):714-721. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdr275>.
 16. Shu X, Ji J, Li X, et al. Cancer risk in patients hospitalised for Graves' disease: a population-based cohort study in Sweden. *Br J Cancer.* 2010;102(9):1397-1399. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605624>.
 17. Song M, Chan AT. Environmental factors, gut microbiota, and colorectal cancer prevention. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17(2):275-289. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.07.012>.
 18. Theodossiou C, Schwarzenberger P. Propylthiouracil reduces xenograft tumor growth in an athymic nude mouse prostate cancer model. *Am J Med Sci.* 2000;319(2):96-99. [https://doi.org/10.1016/S0002-9629\(15\)40695-0](https://doi.org/10.1016/S0002-9629(15)40695-0).
 19. Vermey ML, Marks GT, Baldrige MG. Effect of thyroid function on MNU-induced mammary carcinogenesis. *Zoolog Sci.* 2015;32(3):272-277. <https://doi.org/10.2108/zs140124>.
 20. Vonderhaar BK, Greco AE. Effect of thyroid status on development of spontaneous mammary tumors in primiparous C3H mice. *Cancer Res.* 1982;42(11):4553-4561.

♦ Информация об авторах

Руслан Иванович Глушаков — канд. мед. наук, докторант. ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», Санкт-Петербург. E-mail: glushakovruslan@gmail.com.

Павел Геннадьевич Толкач — канд. мед. наук, преподаватель, кафедры военной токсикологии и медицинской защиты. ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», Санкт-Петербург. E-mail: pusher6@yandex.ru.

Руслан Абдурашидович Курбанов — аспирант, кафедра оперативной хирургии и топографической анатомии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: pusher6@yandex.ru.

Александр Леонидович Семёнов — научный сотрудник научной лаборатории химиопрофилактики рака и онкофармакологии. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: genesem7@gmail.com.

Григорий Алексеевич Чиж — студент педиатрического факультета. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: ya.grisha234@yandex.ru.

Владимир Леонидович Рейнюк — д-р мед. наук, доцент, заместитель директора по научной работе. ФГБУН «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства» Российской Федерации, Санкт-Петербург. E-mail: vladton@mail.ru.

♦ Information about the authors

Ruslan I. Glushakov — Ph.D., Doctoral Student. S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia. E-mail: glushakovruslan@gmail.com.

Pavel G. Tolkach — Ph.D., Assistant of Department of Toxicology and Medical Defenses. S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia. E-mail: pusher6@yandex.ru.

Ruslan A. Kurbanov — Postgraduate Student of Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russia, Saint Petersburg, Russia. E-mail: pusher6@yandex.ru.

Alexander L. Semenov — Research Fellow of Laboratory of Cancer Chemoprevention and Oncopharmacology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology. Saint Petersburg, Russia. E-mail: genesem7@gmail.com.

Grigoriy A. Tchizh — Student of Pediatric Faculty. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russia, Saint Petersburg, Russia. E-mail: ya.grisha234@yandex.ru.

Vladimir L. Reynyuk — Ph.D., M.D., Assistant Professor, Deputy Director for Research. Institute of Toxicology of Federal Medical and Biological Agency, Saint Petersburg, Russia. E-mail: vladton@mail.ru.

♦ Информация об авторах

Вадим Александрович Башарин — д-р мед. наук, профессор, начальник кафедры военной токсикологии и медицинской защиты. ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», Санкт-Петербург. E-mail: basharin1@mail.ru.

Богдан Николаевич Котив — д-р мед. наук, профессор, заместитель начальника академии по учебной и научной работе. ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», Санкт-Петербург. E-mail: pusher6@yandex.ru.

♦ Information about the authors

Vadim A. Basharin — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Military Toxicology and Medical Protection. S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia. E-mail: basharin1@mail.ru.

Bogdan N. Kotiv — Ph.D., M.D., Professor, Deputy Director for Academic Affairs and Research. S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia. E-mail: pusher6@yandex.ru.