

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 616.5-006.81.04-07:616.441-008.1-055-092.9

Кит О.И., Франциянц Е.М., Бандовкина В.А., Черярина Н.Д.

ПОЛОВЫЕ РАЗЛИЧИЯ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ДИНАМИКЕ РОСТА ПЕРЕВИВНОЙ МЕЛАНОМЫ B16/F10 У МЫШЕЙ

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, 344037, г. Ростов-на-Дону, Россия

Меланома кожи – одна из наиболее агрессивных злокачественных опухолей с непредсказуемым течением. Быстрая пролиферация и высокий метастатический потенциал могут быть обусловлены высокой нейроэндокринной активностью. Щитовидная железа выполняет широкий спектр функций в организме, регулируя метаболизм, участвуя в адаптации и противоопухолевой защите, а также оказывая влияние на пролиферацию, ангиогенез и миграцию клеток. Исследование активности щитовидной железы и локальной насыщенности тиреоидными гормонами кожи, опухоли и окружающей ее зоны в динамике роста экспериментальной меланомы B16/F10 у мышей обоего пола выявило гендерные различия в тиреоидном гомеостазе. У самок выявлен синдром низкого содержания гормонов щитовидной железы, так называемый low T₃/low T₄, диагностируемый по уровню свободных фракций гормонов с нарушением корреляционных связей уровня периферических гормонов и тиреотропного гормона. У самцов в процессе роста меланомы развивался глубокий гипотиреоз, не контролируемый высшими структурами регуляции, сопровождающийся синтезом или/и захватом тироксина в опухоли. Насыщенность ткани опухоли тироксином коррелировала с полом животных и продолжительностью жизни. Выявленные особенности тиреоидного статуса необходимо учитывать при лечении пациентов с меланомой.

Ключевые слова: щитовидная железа; тироксин; трийодтиронин; тиреотропный гормон; меланома.

Для цитирования: Кит О.И., Франциянц Е.М., Бандовкина В.А., Черярина Н.Д.

Половые различия функционирования щитовидной железы в динамике роста перевивной меланомы B16/F10 у мышей. *Российский онкологический журнал*. 2016; 21(4): 253–258. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1028-9984-2016-21-5-253-258>

Для корреспонденции: Бандовкина Валерия Ахтямовна, канд. биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей; 344037, г. Ростов-на-Дону, 14 линия, д. 63, E-mail: valerryana@yandex.ru.

Kit O.I., Frantsiyants E.M., Bandovkina V.A., Cheryarina N.D.

GENDER DIFFERENCES IN THE FUNCTION OF THYROID GLAND IN THE DYNAMICS OF THE GROWTH OF TRANSPLANTABLE B16/F10 MELANOMA IN MICE

Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, 344037, Russian Federation

Skin melanoma is the one of the most aggressive malignant tumors with an unpredictable course. Rapid proliferation and high metastatic potential can be caused by a high neuroendocrine activity. The thyroid gland discharges a wide range of functions in the body, by regulating metabolism, participating in adaptation and anti-tumor protection and influencing proliferation, angiogenesis and migration of cells. The study of thyroid activity and local saturation of the skin, tumor and surrounding tissues with thyroid hormones in the dynamics of the growth of experimental B16/F10 melanoma in mice of both genders revealed gender differences in thyroid homeostasis. Females showed the syndrome of low thyroid hormone levels – so-called «low T₃/low T₄» – diagnosed by the level of fractions of free hormone with the deterioration in correlations between the level of peripheral hormones and TSH. Over the growth of melanoma in males there was developed severe hypothyroidism, not controlled by the higher regulating structures, accompanied by the synthesis and/or capture of thyroxine into the tumor. Saturation of the tumor tissue with thyroxine correlated with the gender and survival of animals. The revealed differences in thyroid status should be taken into account during the treatment patients with melanoma.

Key words: the thyroid gland; thyroxine; triiodothyronine; thyroid stimulating hormone; melanoma.

For citation: Kit O.I., Frantsiyants E.M., Bandovkina V.A., Cheryarina N.D.

Gender differences in the function of thyroid gland in the dynamics of the growth of transplantable b16/f10 melanoma in mice. *Rossiiskii onkologicheskii zhurnal. (Russian Journal of Oncology)*. 2016; 21(5): 253–258. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1028-9984-2016-21-5-253-258>

For correspondence: Valeriya A. Bandovkina, MD, PhD, senior researcher of the Laboratory of research of the pathogenesis of malignant tumors; Rostov-on-Don, 344037, Russian Federation, E-mail: valerryana@yandex.ru.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

Received 29 February 16

Accepted 24 March 2016

Меланома – это метаболически активная гетерогенная опухоль, нейроэктодермального происхождения, развивающаяся из меланоцитов, расположенных преимущественно в коже [1]. В экспериментальных [2–4] и клинических исследованиях [5, 6] показано,

что меланоциты производят классические нейротрансмиттеры, нейропептиды, гормоны, факторы роста, а также являются клетками-мишенями для гормонов периферических эндокринных органов.

Щитовидная железа, один из важнейших органов

нейроэндокринной системы, является биорегулятором практически всех основных клеточных и тканевых процессов, таких как энергетический баланс, липидный и углеводный обмен [7, 8], деятельность сердечно-сосудистой системы [9]. Тиреоидные гормоны (ТГ) являются транскрипционными факторами практически для всех клеток организма [10], регулируя пролиферацию, ангиогенез и миграцию клеток [11]. Установлена способность ТГ регулировать динамику преобразования цитоскелета – ключ к структурам клеток, необходимый для миграции и взаимодействия с окружающими структурами [12]. Результатом широкого спектра влияния гормонов щитовидной железы становится изменение большого количества физиологических процессов при нарушении тиреоидного гомеостаза под влиянием развития различных патологий, в том числе при злокачественном росте.

Экспериментальные исследования меланомы B16/F10 дают возможность изучить на клеточном и тканевом уровнях основные изменения и поломки, возникающие в динамике роста опухоли. Изучение роста меланомы на экспериментальных животных позволяет проследить изменения эндокринно-метаболического статуса не только в периферической крови (что возможно при исследовании клинического материала), но и гормональные изменения непосредственно в эндокринных железах и тканях-мишенях.

Целью работы явилось изучение функционирования щитовидной железы, а также исследование локального содержания ТГ в тканях-мишенях: коже, опухоли и перифокальной зоне у самцов и самок мышей линии C57BL/6 в динамике роста перевивной меланомы B16/F10.

Материал и методы

Исследования проводили на половозрелых самцах и самках мышей линии C57BL/6 ($n = 80$) массой 20–24 г. Животные получены из Научного центра биомедицинских технологий «Андреевка» ФМБА России (Московская область) и содержались при естественном освещении со свободным доступом к воде и пище. Случайным образом самцы и самки были разделены на опытные и контрольные группы по 8 особей в группе. Экспериментальная работа осуществлялась с соблюдением международных принципов Хельсинкской декларации о гуманном отношении к животным. Меланома B16/F10 перевивалась путем подкожного введения взвеси опухолевой ткани в физиологическом растворе (1:10) в правую заднюю лапу мыши по стандартной методике [13]. Культура клеток меланомы была представлена РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАН (Москва). Мышам контрольной группы провели подкожное введение физиологического раствора. Рост опухоли оценивали ежедневно, измеряя ее диаметр в трех взаимно перпендикулярных замерах. Через 1, 2, 3 и 4 нед эксперимента животных декапитировали, все процедуры проводили в соответствии с международными правилами работы с животными (European Communities Council Directive, 86/609/EEC). Щитовидную железу, гипофизы, кожу, опухоль и перифокальную зону выделяли на льду и готовили 1% в случае щитовидной железы, 0,1% гипофизов и 10% в случае опухоли и окружающих ее тканей цитозольную фракцию на 0,1 М калий-фосфатном буфере, pH 7,4. Радиоиммунным методом (стандартные тест-наборы фирмы

«Иммунотех», Чехия, анализатор «Ариан», Россия) исследовали в полученных гомогенатах уровень ТГ – общих форм тироксина – Т4 и трийодтиронина – Т3 и свободных форм – FT4 и FT3, а также тиреотропный гормон (ТТГ). Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программной системы Statistica for Windows (версия 10.0). В таблицах результаты представлены в виде $M \pm m$, где M – выборочное среднее, m – ошибка среднего. Достоверность различий показателей в сравниваемых группах оценивали по непараметрическому U -критерию Манна–Уитни.

Результаты

Насыщенность щитовидной железы общими и свободными формами ТГ, а также гипофизарным и локальным ТТГ в динамике роста меланомы B16/F10 сравнивали у самцов и самок с данными в соответствующих контрольных группах – у интактных животных (табл. 1). Опухоль после перевивки появлялась у самок и самцов на 10-й день. Через 1 нед эксперимента у самок с перевитой опухолью (см. табл. 1) установлена гиперактивность щитовидной железы, которая выражалась в повышении общих форм гормона: Т4 в 1,3 раза, Т3 – в 1,6 раза, а также свободной формы трийодтиронина FT3 в 1,6 раза на фоне сниженного в 2,1 раза уровня ТТГ по сравнению с показателями в ткани щитовидной железы у интактных животных. Через 2 нед эксперимента у самок установлены следующие изменения насыщенности ткани щитовидной железы: уровень Т4 не отличался от контроля, однако концентрация его активной свободной формы резко снизилась – в 3,7 раза, в результате чего установлено снижение Т3 в 1,7 раза и FT3 в 4 раза по сравнению с показателями у интактных животных.

По сравнению с предыдущим сроком исследования выявлены достоверные снижение FT4 в 4 раза и Т3 и FT3 в 2,7 и 6,3 раза соответственно. При этом не установлено изменения концентрации ТТГ, которая оставалась в 2 раза ниже нормы. Через 3 нед эксперимента все параметры тиреоидной группы за исключением Т4, у самок оказались снижены в 1,6–4,7 раза по сравнению с нормой, однако достоверных изменений по сравнению с предыдущим сроком исследований не установлено. Через 4 нед эксперимента у всех самок зафиксированы нормальные концентрации общих форм ТГ как тироксина, так и трийодтиронина, но не восстановление уровня свободных форм, которые оставались сниженными в 4,7–5 раз. Концентрация ТТГ выросла в 1,4 раза по сравнению с предыдущим сроком исследования, но не достигла нормы, оставаясь достоверно в 1,4 раза сниженной по сравнению с таковой в контрольной группе. Исследование уровня ТТГ непосредственно в ткани гипофиза мышей в динамике роста меланомы показало нарастание данного гормона у самок в 1,3–1,4 раза через 1–2 нед перевивки опухоли и нормализацию к 3–4 нед.

У самцов изменения насыщенности щитовидной железы ТГ в динамике роста меланомы B16/F10 оказались иными по сравнению с самками (см. табл. 1). Через 1 нед эксперимента на фоне нормального уровня общего тироксина и повышенной в 1,7 раза его свободной формы концентрация трийодтиронина в щитовидной железе оказалась ниже показателей в контрольной группе в 3,2 раза, что впрочем не сказалось на FT3, концентрация которой превышала норму в 2,1

Таблица 1

Уровень гормонов тиреоидной группы в ткани щитовидной железы и ТТГ в гипофизе у самок и самцов мышей линии C57BL/6 в динамике роста перевивной меланомы B16

Мыши	T4, нмоль на 1 г ткани	T3, нмоль на 1 г ткани	FT4, пмоль на 1 г ткани	FT3, пмоль на 1 г ткани	ТТГ, мМЕ на 1 г ткани щитовидная железа	ТТГ, мМЕ на 1 г ткани гипофиз
Самки						
Интактные	3,88 ± 0,2	0,35 ± 0,03	3,02 ± 0,25	0,84 ± 0,06	0,1 ± 0,007	31,5 ± 2,1
Опытные:						
1-я неделя	5,1 ± 0,43*	0,56 ± 0,04*	3,27 ± 0,27	1,32 ± 0,09*	0,047 ± 0,002*	43,5 ± 2,8*
2-я неделя	4,61 ± 0,31	0,21 ± 0,01*,**	0,82 ± 0,06*,**	0,21 ± 0,01*,**	0,045 ± 0,003*	47 ± 3,5*
3-я неделя	4,5 ± 0,28	0,22 ± 0,02*	0,69 ± 0,04*	0,18 ± 0,01*	0,05 ± 0,003*	28 ± 1,9**
4-я неделя	4,12 ± 0,37	0,31 ± 0,02**	0,61 ± 0,03*	0,18 ± 0,01*	0,07 ± 0,004*,**	26 ± 2,0
Самцы						
Интактные	1,85 ± 0,15	0,16 ± 0,01	3,03 ± 0,25	1,54 ± 0,11	0,05 ± 0,003	26 ± 1,9
Опытные:						
1-я неделя	2,17 ± 0,18	0,05 ± 0,003*	5,2 ± 0,35*	3,16 ± 0,24*	0,05 ± 0,003	52,5 ± 4,1*
2-я неделя	0,05 ± 0,003*,**	0,006 ± 0,0003*,**	2,28 ± 0,18*,**	0,87 ± 0,05*,**	0,076 ± 0,004*,**	54 ± 3,9*
3-я неделя	1,96 ± 0,14**	0,015 ± 0,001*,**	4,67 ± 0,37*,**	1,03 ± 0,09*	0,047 ± 0,003**	53 ± 3,2*
4-я неделя	1,24 ± 0,10*,**	0,045 ± 0,003*,**	1,99 ± 0,14*,**	0,47 ± 0,02*,**	0,062 ± 0,004**	48,5 ± 4,1*

Примечание. * – достоверные отличия от интактных животных; ** – достоверные отличия от предыдущего срока исследования ($p < 0,05-0,01$).

раза. Уровень ТТГ в щитовидной железе оставался в норме через 1 нед. После «выхода» опухоли, через 2 нед эксперимента установлено максимальное снижение уровня общих форм ТГ в ткани щитовидной железы: Т4 в 37 раз, а Т3 в 26,7 раза по сравнению с показателями в интактной ткани. Существенный дефицит общих форм вызвал снижение свободных форм, однако не такое существенное: FT4 в 1,3 раза и FT3 в 1,8 раза, при этом несколько вырос уровень ТТГ – в 1,5 раза. Через 3 нед эксперимента насыщенность щитовидной железы тироксином восстановилась до нормы, а его свободная форма даже выросла в 1,5 раза, однако уровень общей формы Т3 хотя и повысился в 2,5 раза по сравнению с показателями прошлого исследования, но полностью не восстановился, оставаясь сниженным в 10,7 раза по сравнению с нормой. Оставалась сниженной в 1,5 раза и его свободная форма. Уровень ТТГ снизился в 1,6 раза по сравнению с показателями предыдущего срока исследования, не отличаясь при этом от значений у интактных животных. На 4-й неделе эксперимента у самцов отмечена глубокая гипофункция щитовидной железы, выражающаяся в снижении как общих, так и свободных форм ТГ при тенденции к повышению значений ТТГ: Т4 снизился в 1,5 раза, Т3 в 3,6 раза, FT4 в 1,5 раза и FT3 в 3,3 раза. При этом у самцов на протяжении всего эксперимента уровень ТТГ в гипофизе превышал норму в 1,9–2 раза.

В последнее время появились данные о том, что воздействие ТГ на плазматическую мембрану клеток-мишеней запускает клеточную пролиферацию и неоангиогенез непосредственно в клетках эндотелия и опухолей [14]. В связи с этим представляло интерес исследовать уровень ТГ в коже, опухоли и перифокальной зоне в динамике роста меланомы B16/F10 (табл. 2).

Таблица 2

Уровень Т3 и Т4 в коже, опухоли и перифокальной зоне у самцов и самок в динамике роста меланомы B16/F10

Мыши	T4, нмоль на 1 г ткани	T3, нмоль на 1 г ткани
Самцы		
Интактные, кожа	1,6 ± 0,09	0,04 ± 0,002
Опытные:		
1-я неделя, кожа	1,6 ± 0,10	0,035 ± 0,002
2-я неделя, опухоль	5,5 ± 0,42*	0,06 ± 0,004*,**
2-я неделя, п/зона	1,69 ± 0,12	0,033 ± 0,002
3-я неделя, опухоль	7,2 ± 0,51*,**	0,06 ± 0,005*
3-я неделя, п/зона	1,7 ± 0,12	0,05 ± 0,004
4-я неделя, опухоль	12,5 ± 0,9*,**	0,07 ± 0,005*
4-я неделя, п/зона	1,63 ± 0,13	0,06 ± 0,003*
Самки		
Интактные, кожа	1,45 ± 0,12	0,053 ± 0,003
Опытные:		
1-я неделя, кожа	1,36 ± 0,11	0,053 ± 0,004
2-я неделя, опухоль	1,49 ± 0,12	0,06 ± 0,004
2-я неделя, п/зона	1,32 ± 0,10	0,053 ± 0,005
3-я неделя, опухоль	1,49 ± 0,11	0,063 ± 0,005
3-я неделя, п/зона	1,14 ± 0,09	0,05 ± 0,004
4-я неделя, опухоль	0,96 ± 0,07*,**	0,067 ± 0,005
4-я неделя, п/зона	1,29 ± 0,10	0,06 ± 0,005

Примечание: * – достоверные отличия от интактных животных; ** – достоверные отличия от предыдущего срока исследования ($p < 0,05-0,01$).

В результате исследований у самок не обнаружены достоверные изменения уровня Т3 и Т4 в коже, опухоли и перифокальной зоне на протяжении всего эксперимента за исключением 4-й недели, когда концентрация тироксина в опухоли снизилась в 1,5 раза по сравнению с интактной кожей.

У самцов, напротив, установлено прогрессивное повышение уровня тироксина в опухоли через 2, 3 и 4 нед: в 3,4; 4,5 и 7,8 раза по сравнению с интактной кожей. Следует отметить, что на каждом последующем этапе исследования концентрация Т4 в опухоли достоверно повышалась по сравнению с предыдущим – в 1,3 и 1,7 раза через 3 и 4 нед.

Обсуждение

При исследовании уровня ТГ в ткани щитовидной железы, коже, опухоли и перифокальной зоне у мышей в динамике роста меланомы B16/F10 установлены половые различия (см. табл. 1, 2). У самок после перевивки меланомы до «выхода опухоли» выявлен гипертиреоз, возможно, как стрессорная реакция организма на развитие злокачественного процесса, а затем на протяжении всего эксперимента гипотиреоз различного происхождения, обусловленный снижением активности дейодиназы или/и усилением захвата свободных форм гормона белками. При этом локальный уровень ТТГ в щитовидной железе оставался сниженным, а в гипофизе повышался только через 1–2 нед, демонстрируя отсутствие реакции регулирующих систем на изменения в функционировании органа. ТТГ является не только маркером состояния тиреоидной оси, но и индикатором системы гипоталамус–гипофиз [15]. Полученные результаты указывают на наличие у самок мышей в динамике роста меланомы B16/F10 начиная со 2-й недели эксперимента синдрома низкого содержания гормонов щитовидной железы, так называемого low T₃/low T₄, диагностируемого по уровню свободных фракций гормонов [9]. При этом синдроме часто нарушены корреляционные связи уровня периферических гормонов и ТТГ, что и имело место в настоящем эксперименте.

В человеческом сообществе патология щитовидной железы у женщин выявляется в 3–10 раз чаще, чем у мужчин [16]. В то же время существуют данные о возможном влиянии изменений активности щитовидной железы на репродуктивную функцию у мужчин [17]. В литературе имеется разноречивое мнение о роли гипо- и гипертиреоза в риске возникновения злокачественных опухолей. Одни авторы указывают на увеличение риска возникновения злокачественных опухолей яичников и молочной железы на 45–80% у больных гипертиреозом [18], при этом гипотиреоз не ассоциирован с увеличением рака молочной железы [19]. Другие, напротив, отмечают частые проявления гипотиреоза при росте злокачественных опухолей [20, 21]. Ряд авторов утверждают, что гормоны щитовидной железы, а не лютеинизирующий гормон играют важную роль в развитии и дифференцировке клеток Лейдига [22]. Кроме того, ряд исследователей указывают на более высокую продукцию половых стероидов и ССТГ при гипертиреозе [23]. По нашему мнению, такое разнообразие зачастую противоречащих друг другу данных подтверждает важную роль ТГ в развитии злокачественного процесса, а нарушения функциониро-

вания щитовидной железы могут рассматриваться как срыв адаптационных возможностей и противоопухолевой защиты организма.

Для самцов были характерны «волнообразные» изменения активности щитовидной железы при развитии меланомы. Первая реакция на перевивку опухоли, так же как и у самок, была стрессорная и выражалась в повышении свободных форм тироксина и трийодтиронина, нерегулируемом ТТГ. После «выхода» опухоли как общие, так и свободные формы Т4 и Т3 резко снизились на фоне некоторого повышения ТТГ. Через 3 нед произошел очередной «всплеск» активности щитовидной железы, выражавшийся повышением уровня свободных форм в ткани без реакции систем регуляции, на последнем этапе эксперимента зафиксирована глубокая гипотиреозная, не поддающаяся действию регулирующих систем.

Вероятно, у самцов и самок через 2 нед развитие экспериментальной меланомы претерпевало качественные изменения, выражавшиеся максимальными изменениями исследуемых гормонов. Возможно, если проводить параллели с клиническим течением меланомы у людей, 2-я неделя эксперимента соответствует переходу меланомы из радикальной фазы роста в вертикальную с глубокой инвазией окружающих тканей, что как известно резко снижает возможность успешного лечения больных. Однако далеко не всегда снижение уровня гормонов в крови или нарушение их синтеза щитовидной железой является причиной недостатка их непосредственно в опухоли и тканях, ее окружающих. Ранее нами уже было установлено превалирование в опухолевой ткани эстрогенов над остальными стероидами у самцов мышей с перевитой меланомой B16/F10, а также прогрессивное увеличение концентрации VEGF-A и VEGF-C и их рецепторов в опухолевой, а затем и в окружающих ее тканях в динамике роста меланомы B16/F10 [3,4]. В клинике также все больше внимания стали уделять заболеваниям щитовидной железы, в основу которых положен принцип тканевого, а не только системного снижения или повышения содержания ТГ и белков, участвующих в осуществлении механизмов их биологического действия [24]. Несмотря на тот факт, что у самцов мышей в процессе роста меланомы B16/F10 развилась не контролируемая гипоталамо-гипофизарной системой гипотиреозная щитовидной железы, клетки опухоли оказались не зависимыми от активности данного органа и, очевидно, обладали способностью автономного синтеза и/или захвата ТГ. Локальное повышение ТГ в меланоме – еще одно свидетельство полной автономности и нейроэндокринной активности данной опухоли. Существуют данные о том, что Т3 и Т4 в физиологических концентрациях являются факторами пролиферации для нескольких клеточных линий глиомы у мышей [25]. На примере клеточной глиобластомы U87 было установлено, что оба ТГ стимулируют клеточную пролиферацию [14]. Широкий спектр действия ТГ осуществляется с помощью как геномных, так и негеномных механизмов за счет ядерных и мембранных рецепторов клеток. В рамках геномного механизма действия тироксин рассматривается больше как прогормон, который под действием тканевой дейодиназы переходит в трийодтиронин,

имеющий большее сродство к ядерным рецепторам клеток. При негеномном механизме действия тиреоидные гормоны взаимодействуют с рецепторами плазматических мембран на интегрине $\alpha\beta_3$, который связан с митогенактивируемой протеинкиназой (МАРК) – ERK1/2, которая служит для трансдукции сигнала [14, 26]. Каскад реакций, возникающих после действия ТГ на клеточную мембрану, включает пролиферацию, способствует ангиогенезу и миграции клеток. При этом Т4 в большей степени, чем Т3, активирует через мембрану серин-треонинкиназу и МАРК [26]. Следует отметить, что у самок в отличие от самцов на протяжении всего эксперимента не установлено повышение уровня Т4 и Т3 в ткани опухоли и перифокальной зоны.

Таким образом, развитие меланомы в организме действует на активность щитовидной железы у самцов и самок по-разному. Для самок характерно изменение в соотношении ТГ, приводящее к дефициту свободных активных форм, а также нарушению регуляции щитовидной железы гипофизом, тогда как у самцов выявлено угнетение синтеза ТГ щитовидной железой, не контролируемое центральными структурами. Тем не менее у самцов опухолевая ткань осуществляет интенсивный синтез или/и захват тироксина на протяжении всего эксперимента, у самок такие изменения не обнаружены. Состояние тиреоидного статуса коррелировало с продолжительностью жизни животных в зависимости от пола. Так, продолжительность жизни самок составляла 5–6 нед, тогда как самцов – 4–5 нед. Установленные гендерные различия в активности щитовидной железы, а также возможности у самцов автономного синтеза меланомой ТГ необходимо учитывать при лечении пациентов с меланомой.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мухаматгалеева Л.Х., Афанасьева З.А. Роль нейротрансмиттеров в диагностике злокачественной меланомы. *Практическая онкология*. 2014; (3): 32–8.
2. Smolinski A. Neuroendocrine activity of the melanocyte. *Exp. Dermatol*. 2009; 18 (9): 760–3.
3. Франциянц Е.М., Бандовкина В.А., Каплиева И.В., Трепитаки Л.К., Погорелова Ю.А., Черярина Н.Д. Факторы роста эндотелия сосудов и рецепторов в динамике развития перевиваемой меланомы B16/F10. *Рос. онкол. журн*. 2015; 20 (2): 32–7.
4. Бандовкина В.А., Франциянц Е.М., Погорелова Ю.А., Черярина Н.Д. Особенности стероидогенеза в опухоли и окружающих ее тканях при экспериментальной меланоме B16. *Молекул. мед*. 2015; (5): 47–51.
5. Eyden B., Pandit D., Banerjee S.S. Malignant melanoma with neuroendocrine differentiation: clinical, histological, immunohistochemical and ultrastructural features of three cases. *Histopathology*. 2005; 47 (4): 402–9.
6. Banerjee S.S., Eyden B. Divergent differentiation in malignant melanomas: a review. *Histopathology*. 2008; 52 (2): 119–29.
7. Bastemir M., Akin F., Alkis E. Obesity is associated with increased serum level, independent of thyroid function. *Swiss. Med. Wkly*. 2007; 137 (29-30): 431–4.
8. Ross A., Bakker S.J., Links T.P. et al. Thyroid function is associated with components of the metabolic syndrome in euthyroid subjects. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2007; 92 (2): 491–6.
9. Рютина Л.А., Рюткин Д.С. Интегральный сердечно-сосудистый риск: метаболический синдром и дисфункция щитовидной железы. *Сибирское медицинское обозрение*. 2010; 4 (64): 11–16.
10. Деньга О.В., Колесников К.А. Роль тиреоидных гормонов в интегральной регуляции костного метаболизма в норме и при гипотиреозе. *Таврический медико-биологический вестник*. 2012; 15 (57): 332–7.
11. Глушаков Р.И., Прошин С.Н., Тапильская Н.И. Роль тиреоидных гормонов в регуляции ангиогенеза, клеточной пролиферации и миграции. *Клеточная трансплантология и тканевая инженерия*. 2011; 5 (4): 26–33.
12. Faire-Sarrailh C., Rabie A. A lower proportion of filamentous to monomeric actin in the developing cerebellum of thyroid-deficient rats. *Brain Res*. 1988; 469: 293–7.
13. Трещалина Е.М., Жукова О.С., Герасимова Г.К., Андропова Н.В., Гарин А.М. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств*. М.: Гриф и К; 2012; ч. 1: 642–57.
14. Davis P.J., Leonard J.L., Davis F.B. Mechanisms of nongenomic actions of thyroid hormone. *Front. in Neuroendocrinol*. 2008; 29: 211–8.
15. Джанашия П.Х., Селиванова Г.Б. Гипотиреоз и артериальная гипертензия. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2004; (2): 125–32.
16. Перминова С.Г., Фадеев В.В., Корнеева И.Е., Каширова Т.В., Ибрагимова М.Х. Репродуктивная функция женщин с патологией щитовидной железы (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2006; (1): 70–7.
17. Шелковникова Т.В., Догадин С.А. Современные представления о взаимосвязи гормонов щитовидной железы и гонад у мужчин. *Сибирское медицинское обозрение*. 2013; (1): 9–14.
18. Ness R.B., Grisso J.A., Cottreau C. et al. Factors related to inflammation of the ovarian epithelium and risk of ovarian cancer. *Epidemiology*. 2000; 11: 111–7.
19. Angelousi A.G., Anagnostou V.K., Stamatacos M.K. et al. Primary Hypothyroidism and risk for breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Endocrinol*. 2012; 166(3): 373–81.
20. Франциянц Е.М., Комарова Е.Ф., Шатова Ю.С., Верескунова М.И., Черярина Н.Д., Пржедецкий Ю.В. Состояние тиреоидного и глюкокортикоидного статуса больных раком молочной железы. *Современные проблемы науки и образования*. 2013; (1); URL: <http://www.science-education.ru/107-8162>
21. 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): 81–6.
22. Mendis-Handagama S.M., Siril Ariyaratne H.B. Leydig cells, ythyroid hormones and steroidogenesis. *Indian J. Exp. Biol*. 2005; 43: 939–62.
23. Krassas G.E., Tziomalos K., Papadopoulou F. et al. Erectile dysfunction in patients with hyper- and hypothyroidism: how common and should we treat? *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2008; 93(5): 1815–9.
24. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. *Фундаментальная и клиническая тиреоидология*. М.: Медицина; 2007.
25. Cristofanilli M., Yamamura Y., Kau S.W. Thyroid hormone and breast carcinoma. Primary hypothyroidism is associated with a reduced incidence of primary breast carcinoma. *Cancer*. 2005; 103: 1122–8.
26. Lin H.Y., Sun M., Tang H.Y. Thyroxine vs. 3,5,3-triiodo-L-thyronine and cell proliferation: activation of mitogen-activated protein kinase and phosphatidylinositol-3-kinase. *Am. J. Physiol. Cell. Physiol*. 2009; 296: 980–91.

REFERENCES

1. Mukhamatgaleeva L.Kh., Afanas'eva Z.A. The role of neurotransmitters in the diagnosis of malignant melanoma. *Prakticheskaya onkologiya*. 2014; (3): 32–8. (in Russian).
2. Smolinski A. Neuroendocrine activity of the melanocyte. *Exp. Dermatol.* 2009; 18 (9): 760–3.
3. Frantsiyants E.M., Bandovkina V.A., Kaplieva I.V., Trepitaki L.K., Pogorelova Yu.A., Cheryarina N.D. Vascular endothelial growth factors and receptors in development of transplantable B16/F10 melanoma. *Rossiyskiy onkologicheskij zhurnal*. 2015; 20 (2): 32–7. (in Russian).
4. Bandovkina V.A., Frantsiyants E.M., Pogorelova Yu.A., Cheryarina N.D. Characteristics of steroidogenesis in the tumor and surrounding tissues in experimental melanoma B16. *Molekul. med.* 2015; (5): 47–51. (in Russian).
5. Eyden B., Pandit D., Banerjee S.S. Malignant melanoma with neuroendocrine differentiation: clinical, histological, immunohistochemical and ultrastructural features of three cases. *Histopathology*. 2005; 47 (4): 402–9.
6. Banerjee S.S., Eyden B. Divergent differentiation in malignant melanomas: a review. *Histopathology*. 2008; 52 (2): 119–29.
7. Bastemir M., Akin F., Alkis E. Obesity is associated with increased serum level, independent of thyroid function. *Swiss. Med. Wkly*. 2007; 137 (29-30): 431–4.
8. Ross A., Bakker S.J., Links T.P. et al. Thyroid function is associated with components of the metabolic syndrome in euthyroid subjects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007; 92 (2): 491–6.
9. Ruyatkina L.A., Ruyatkin D.S. Integral cardiovascular risk: metabolic syndrome and thyroid dysfunction. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie*. 2010; 4 (64): 11–6. (in Russian).
10. Den'ga O.V., Kolesnikov K.A. The role of thyroid hormones in integral regulation of bone metabolism in the norm and hypothyroidism. *Tavricheskiy mediko-biologicheskij vestnik*. 2012; 15 (57): 332–7. (in Russian).
11. Glushakov R.I., Proshin S.N., Tapil'skaya N.I. The role of thyroid hormones in regulation of angiogenesis, cell proliferation and migration. *Kletochnaya transplantologiya i tkanevaya inzheneriya*. 2011; 5 (4): 26–33. (in Russian).
12. Faire-Sarrailh C., Rabie A. A lower proportion of filamentous to monomeric actin in the developing cerebellum of thyroid-deficient rats. *Brain Res.* 1988; 469: 293–7.
13. Treshchalina E.M., Zhukova O.S., Gerasimova G.K., Andronova N.V., Garin A.M. *A Guide to Preclinical Testing of Medicines*. Moscow: Grif i K; 2012; ch. 1: 642–57. (in Russian).
14. Davis P.J., Leonard J.L., Davis F.B. Mechanisms of nongenomic actions of thyroid hormone. *Front. in Neuroendocrinol.* 2008; 29: 211–8.
15. Dzhnanashiya P.Kh., Selivanova G.B. Hypothyroidism and arterial hypertension. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2004; (2): 125–32. (in Russian).
16. Perminova S.G., Fadeev V.V., Korneeva I.E., Kashirova T.V., Ibragimova M.Kh. The reproductive function of women with thyroid gland pathology (literature review). *Problemy reprodukt-sii*. 2006; (1): 70–7. (in Russian).
17. Shelkovnikova T.V., Dogadin S.A. Modern ideas about the relationship of thyroid hormones and gonads in men. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie*. 2013; (1): 9–14. (in Russian).
18. Ness R.B., Grisso J.A., Cotteau C. et al. Factors related to inflammation of the ovarian epithelium and risk of ovarian cancer. *Epidemiology*. 2000; 11: 111–7.
19. Angelousi A.G., Anagnostou V.K., Stamatacos M.K. et al. Primary Hypothyroidism and risk for breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Endocrinol.* 2012; 166(3): 373–81.
20. Francijanc E.M., Komarova E.F., Shatova Ju.S., Vereskunova M.I., Cherjarina N.D., Przhedekij Ju.V. The condition of thyroid and glucocorticoid status in patients with breast cancer. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2013(1); URL: <http://www.science-education.ru/107-8162> (in Russian).
21. Kozlova M.B., Frantsiyants E.M., Salatova A.M., Komarova E.F., Pogorelova Yu.A. Primary tumors and their metastases to the brain: particularities of influence on the systemic status of thyroid hormones and cortisol. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2014; 7 (1): 81–6. (in Russian).
22. Mendis-Handagama S.M., Siril Ariyaratne H.B. Leydig cells, thyroid hormones and steroidogenesis. *Indian J. Exp. Biol.* 2005; 43: 939–62.
23. Krassas G.E., Tziomalos K., Papadopoulou F. et al. Erectile dysfunction in patients with hyper- and hypothyroidism: how common and should we treat? *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008; 93(5): 1815–9.
24. Balabolkin M.I., Klebanova E.M., Kreminskaya V.M. *Fundamental and Clinical Thyroidology*. M.: Meditsina; 2007. (in Russian).
25. Cristofanilli M., Yamamura Y., Kau S.W. Thyroid hormone and breast carcinoma. Primary hypothyroidism is associated with a reduced incidence of primary breast carcinoma. *Cancer*. 2005; 103: 1122–8.
26. Lin H.Y., Sun M., Tang H.Y. Thyroxin vs. 3,5,3-triiodo-L-thyronine and cell proliferation: activation of mitogen-activated protein kinase and phosphatidylinositol-3-kinase. *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* 2009; 296: 980–91.

Поступила 29.02.16
Принята к печати 24.03.16