

# Молекулярные основы формирования тиреоидного статуса и его роль в инициации и промоции рака желудка и толстой кишки

И.В. Станоевич<sup>1,2</sup>, В.А. Иоутси<sup>1</sup>, Н.Л. Лысоволенко<sup>3</sup>, И.Э. Алексеев<sup>3</sup>, А.Д. Кондрашкина<sup>✉2</sup>, М.Б. Полянский<sup>3</sup>, Е.В. Письменная<sup>4</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск, Россия;

<sup>3</sup>ОБУЗ «Курский онкологический научно-клинический центр им. Г.Е. Островерхова» Минздрава Курской области, Курск, Россия;

<sup>4</sup>Министерство здравоохранения Курской области, Курск, Россия

## Аннотация

Понятие тиреоидного статуса гораздо шире оценки содержания тиреотропного, свободных и связанных тиреоидных гормонов в системном кровотоке и включает особенности транспорта, тканевой биодоступности, рецепции, метаболизма, биомолекулярных механизмов действия и инактивации, а также физиологическую или патофизиологическую основу изменения функции и патоморфологический субстрат болезни, в том числе и злокачественного новообразования. Ввиду этого крайне актуальным является вопрос о механизмах влияния тиреоидного статуса на процессы инициации и промоции опухолей желудочно-кишечного тракта. В отношении колоректального рака прослежена неоднозначная связь тиреоидного статуса: в одних исследованиях повышение концентрации свободного Т4 и тиреотоксикоза связано с уменьшением риска возникновения злокачественных новообразований толстой кишки, в других протективный эффект имело назначение левотироксина при гипотиреозе. Риск рака желудка повышен у мужчин, проживающих в регионах с субоптимальным или верхненормальным потреблением йода и страдающих той или иной тиропатией. В статье освещены физиологические и биохимические основы формирования тиреоидного статуса. Представлены особенности экспрессии дейодиназ при раке желудка и толстой кишки. Подробно изложена проблема йодиндуцированных дистиреозов после проведения лучевых методов исследования с применением йодсодержащих контрастов.

**Ключевые слова:** тиреоидный статус, гипотиреоз, гипертиреоз, рак желудка, колоректальный рак, дейодиназы, тиреотропный гормон, тироксин, трийодтиронин, дийодтиронин

**Для цитирования:** Станоевич И.В., Иоутси В.А., Лысоволенко Н.Л., Алексеев И.Э., Кондрашкина А.Д., Полянский М.Б., Письменная Е.В. Молекулярные основы формирования тиреоидного статуса и его роль в инициации и промоции рака желудка и толстой кишки. Современная Онкология. 2024;26(4):478–483. DOI: 10.26442/18151434.2024.4.202908

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

## Физиологические и биохимические основы формирования тиреоидного статуса

В повседневной клинической практике врачи неэндокринологического профиля придерживаются синдромального подхода, т.е. ведущее значение придают направлению, глубине и длительности изменения системной концентрации тиреотропного гормона (ТТГ) и тироксина (Т4), в меньшей степени – этиологии развивающихся событий. В связи с этим необходимо подчеркнуть, что понятие *тиреоидного статуса* (ТС) гораздо шире оценки содержания ТТГ, свободных и связанных тиреоидных гормонов в системном кровотоке и включает особенности транспорта, тканевой биодоступности, рецепции, метаболизма, биомолекулярных механизмов

действия и инактивации, а также физиологическую или патофизиологическую основу изменения функции и патоморфологический субстрат болезни. Нередки ситуации латентного и субклинического течения функциональной автономии узловых новообразований щитовидной железы (ЩЖ), особенно у лиц старшей возрастной группы, которая может манифестировать в процессе лечебно-диагностических мероприятий по поводу злокачественного новообразования (ЗНО) экстратиреоидной локализации и существенно сказаться на общей и безрецидивной выживаемости больных. В этой связи особого внимания заслуживают результаты метаанализа австралийских ученых, проанализировавших корреляцию уровня свободного Т4, отношения общего и свободного

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Кондрашкина Алина Дмитриевна** – врач-ординатор каф. онкологии ФГБОУ ВО КГМУ. E-mail: alina.vetrova1999@gmail.com

**Станоевич Ирина Васильевна** – д-р мед. наук, доц., врач – акушер-гинеколог хирургического отд. Института клинической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии», проф. каф. онкологии ФГБОУ ВО КГМУ

**Иоутси Виталий Алексеевич** – канд. хим. наук, зав. лаб. метаболомных исследований ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»

**Лысоволенко Наталья Леонидовна** – зав. отд-нием функциональной диагностики, врач-кардиолог, врач функциональной диагностики ОБУЗ «КО НКЦ им. Г.Е. Островерхова»

**Алексеев Илья Эмзарович** – врач-кардиолог, врач функциональной диагностики ОБУЗ «КО НКЦ им. Г.Е. Островерхова»

**Полянский Максим Борисович** – канд. мед. наук, врач-онколог онкологического абдоминального отд-ния ОБУЗ «КО НКЦ им. Г.Е. Островерхова»

**Письменная Екатерина Васильевна** – канд. мед. наук, министр здравоохранения Минздрава Курской области

✉ **Alina D. Kondrashkina** – Clinical Resident, Kursk State Medical University. E-mail: alina.vetrova1999@gmail.com; ORCID: 0009-0009-9271-7810

**Irina V. Stanoevich** – D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Endocrinology Research Center, Kursk State Medical University. ORCID: 0000-0002-9681-672X

**Vitaliy A. Ioutsi** – Cand. Sci. (Chem.), Endocrinology Research Center. ORCID: 0000-0001-9002-1662

**Natalya L. Lysovolenko** – Department Head, Ostroverkhov Kursk Oncology Scientific And Clinical Center. ORCID: 0000-0001-7747-2784

**Ilya E. Alekseev** – cardiologist, Ostroverkhov Kursk Oncology Scientific And Clinical Center. ORCID: 0000-0003-3745-0307

**Maksim B. Polyansky** – Cand. Sci. (Med.), Ostroverkhov Kursk Oncology Scientific And Clinical Center. ORCID: 0000-0002-5996-6024

**Ekaterina V. Pis'mennaia** – Cand. Sci. (Med.), Ministry of Health of the Kursk Region. ORCID: 0009-0004-6417-1949

# The molecular basis of thyroid status formation and its role in the initiation and promotion of gastric and colorectal cancer: A review

Irina V. Stanoevich<sup>1,2</sup>, Vitaliy A. Ioutsi<sup>1</sup>, Natalya L. Lysovolenko<sup>3</sup>, Ilya E. Alekseev<sup>3</sup>, Alina D. Kondrashkina<sup>2</sup>, Maksim B. Polyansky<sup>3</sup>, Ekaterina V. Pis'mennaia<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Kursk State Medical University, Kursk, Russia;

<sup>3</sup>Ostroverkhov Kursk Oncology Scientific And Clinical Center, Kursk, Russia;

<sup>4</sup>Ministry of Health of the Kursk Region, Kursk, Russia

## Abstract

The concept of thyroid status is much broader than assessing the levels of thyroid stimulating hormone, free and bound thyroid hormones in the systemic circulation. It includes features of transport, tissue bioavailability, receptor interaction, metabolism, biomolecular mechanisms of action and inactivation, as well as the physiological or pathophysiological basis of changes in function and the pathomorphological substrate of diseases, including malignancies. Therefore, the question of the mechanisms through which thyroid status influences the processes of tumor initiation and promotion in the gastrointestinal tract is extremely relevant. Regarding colorectal cancer, an ambiguous link between thyroid status has been identified – in some studies, an increase in free T4 concentration and thyrotoxicosis are associated with a decreased risk of developing colon cancer, while in others, the administration of levothyroxine in hypothyroidism had a protective effect. The risk of gastric cancer is elevated in men living in regions with suboptimal or above-normal iodine consumption and suffering from various thyroid pathologies. This paper analyzes modern ideas about pathogenetic relationship between gastric and colon cancer and patients' thyroid status. It presents physiological and biochemical basics of thyroid status formation. Deiodinase expression profile in gastric and colon cancer is stated. The problem of iodine-induced disthyroidoses following radiation procedures using iodine-containing contrasts is described in detail.

**Keywords:** thyroid status, hypothyroidism, hyperthyroidism, gastric cancer, colorectal cancer, deiodinase, thyroid-stimulating hormone, thyroxine, triiodothyronine, diiodothyronine

**For citation:** Stanoevich IV, Ioutsi VA, Lysovolenko NL, Alekseev IE, Kondrashkina AD, Polyansky MB, Pis'mennaia EV. The molecular basis of thyroid status formation and its role in the initiation and promotion of gastric and colorectal cancer: A review. *Journal of Modern Oncology*. 2024;26(4):478–483. DOI: 10.26442/18151434.2024.4.202908

трийодтиронина (Т3), а также ТТГ, и клинических параметров пациентов: частоты расстройств ритма сердца и сократимости миокарда, остеопороза/переломов, ЗНО, деменции, слабости, смертности, составных элементов метаболического синдрома и исходов беременности на основании 58 отобранных публикаций. Наибольшую чувствительность показали уровни свободного Т4 и отношение общего и свободного Т3, 50 и 53% соответственно, по сравнению с ТТГ – 23%. Полученные результаты позволили авторам указать на необходимость пересмотра действующего подхода к оценке ТС на основании изолированного определения ТТГ или ТТГ и свободного Т4 [1].

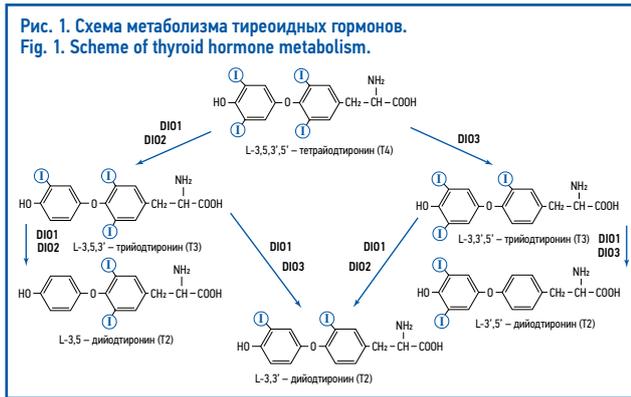
Фундаментальным обоснованием полученных данных являются особенности регуляции синтеза и превращений тиреоидных гормонов. Системная концентрация Т4 обеспечивает реализацию механизма отрицательной обратной связи по отношению к вышестоящим структурам иерархической оси регуляции функции ЩЖ. Однако биологические эффекты тиреоидных гормонов обусловлены внутриклеточной концентрацией основного метаболита Т4–Т3 и другими метаболитами. Необходимо подчеркнуть, что рецепторы ТТГ обнаружены не только на мембране фолликулярных клеток ЩЖ, но и на многих других клетках как нормального, так и опухолевого фенотипа, что подчеркивает наличие экстратиреоидных функций данного гормона [2]. Таким образом, состояние первичного гипотиреоза, характеризующегося повышением концентрации ТТГ плазмы крови, может потенцировать прямые эффекты данного гормона в чувствительных клетках, что важно учитывать при неоплазиях как тиреоидной, так и экстратиреоидной локализации. Ряд провоспалительных цитокинов (например, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли α) обладает способностью подавлять синтез тироллиберина, тем самым модулируя ответ на сигнал отрицательной обратной связи [3]. Непосредственно гормональной активностью обладает Т3, образующийся за счет дейодирования внешнего кольца Т4 под действием дейодиназы (DIO) 1 или 2-го типа,

а также ди- и моноiodпроизводные. Для последних установлена гормональная активность [2]. Схема биохимических превращений Т4 отражена на рис. 1.

Циркуляция Т3 в крови происходит в связанном с белками плазмы состоянии (общий Т3). Основными транспортными белками являются тироксинсвязывающий глобулин, транскретин и альбумин. Т3 может проникать в клетки только в не связанном с белками состоянии, его в норме не более 0,4% от общего содержания. Профиль эффектов собственно Т3 определяется профилем экспрессии его рецепторов, обеспечивающих как геномные, так и негеномные эффекты, включая изменение подвижности клеток и связи с внеклеточным матриксом. Важнейшей функцией Т3 служит регуляция неспецифического и специфического иммунного ответа за счет поддержания функционально необходимой активации окислительных реакций в клетках иммунной системы [4]. Данную особенность важно учитывать в процессе хирургического, лекарственного и лучевого лечения пациентов онкологического профиля для минимизации присоединения вторичной инфекции и профилактики развития гнойно-септических осложнений.

Общий Т3 имеет диагностическое значение в тех случаях, когда связывающая способность белков остается постоянной. Такое постоянство изменяется при приеме некоторых лекарственных препаратов (5-фторурацил, андрогены, глюкокортикоиды, даназол, L-Аспарагиназа и т.д.), а также при общем тяжелом состоянии больного. Так, снижение уровня общего Т3 наблюдается после обширных хирургических вмешательств, при хронических и острых заболеваниях (например, неконтролируемый сахарный диабет, ВИЧ-инфекция, инфаркт миокарда, цирроз печени, синдром кахексии-анорексии, сепсис, нефротический синдром и др.). Таким образом, более показательным является определение свободной фракции Т3 [5].

DIO1 экспрессируется преимущественно в фолликулярных клетках ЩЖ, почек, печени, мышц на внутренней поверхности



цитоплазматической мембраны и обладает способностью превращать T4 как в T3, так и в реверсивный T3 (rT3), который не оказывает гормонального эффекта. В качестве предпочтительных субстратов дейодирования по внутреннему кольцу выступают в порядке убывания rT3, T2-сульфат, T4, по внешнему – T4-сульфат, T3-сульфат, T3, T4 [6], что подчеркивает важную функцию DIO1 – секвестрирование йодсодержащих метаболитов из системного кровотока с последующей утилизацией и повторным использованием йодорганических соединений.

Экспрессия DIO2 локализована в эндоплазматическом ретикулеуме. Ферментативная активность DIO2 в отношении продукции T3 в 700 раз превышает DIO1 и является строго специфичной. Полиморфизм DIO2 рассматривается в качестве основной причины сохранения клинических симптомов гипотиреоза после назначения левотироксина и достижения эутиреоидных значений ТТГ в плазме крови [7].

DIO3 отвечает за дейодирование внутреннего кольца T4 с образованием гормонально неактивного rT3, что в определенных условиях возможно рассматривать как защитную реакцию клетки от избыточных эффектов T3 в условиях недостатка кислорода и/или субстратов окисления. rT3 конкурентно связывается с рецепторами T3 и блокирует действие последнего, а также уменьшает превращение T4 в T3. Концентрация rT3 в сыворотке крови может значительно повышаться при тяжелых соматических заболеваниях, нутриционной недостаточности, депрессивных расстройствах с выраженными клиническими симптомами, а также при приеме амиодарона [8]. Данную особенность в сочетании со снижением сывороточной концентрации T4 и T3 и повышением ТТГ на фоне субстратной, гемической, циркуляторной и других вариантах гипоксии возможно рассматривать ранним маркером адаптации метаболизма в условиях тяжелой патологии. В условиях голодания уровень T3 быстро снижается до 50% от исходного и остается низким в течение 3 нед после восстановления питания [6]. Патофизиологической основой данных гормональных характеристик ТС является динамический экспрессионный профиль DIO в условиях субстратного (например, кахексии) и других причин энергодефицита (например, сердечная недостаточность): снижение экспрессии DIO1 и/или DIO2, появление экспрессии DIO3. В клиническом аспекте особую актуальность имеет мониторинг уровней rT3, T3/rT3 для определения прогноза больного ввиду значительного повышения смертности при описанных изменениях ТС [9]. По данным исследования аутопсийного материала, наименьшая печеночная экспрессия DIO, коррелировавшая с плазменной концентрацией T3 и rT3, наблюдалась в случае смерти от острой сердечно-сосудистой недостаточности, и наибольшая – в случае смерти от острого нарушения мозгового кровообращения. В качестве негативных регуляторов продукции ТТГ и T3 могут выступать медиаторы системной воспалительной реакции [10], нередко повышающиеся в условиях опухолевого роста. Несмотря на свою значимость, определение rT3 не входит в рутинную практику и используется для дифференциальной диагностики между гипотиреозом и синдромом эутиреоидной патологии. Всегда следует

анализировать rT3 в сочетании с ТТГ, свободным T3 и свободным T4 с учетом клинической картины [11].

Необходимо упомянуть, что, помимо образования rT3, DIO3 катализирует дальнейшее дейодирование трийодпроизводных до спектра дейодитронинов (T2) и йодтироаминов (Т1АМ), которые оказывают преимущественно негеномные эффекты, регулируя окислительное фосфорилирование в митохондриях. Так, при введении 3,5-T2 крысам с гипотиреозом наблюдалось увеличение скорости окисления в митохондриях скелетных мышц, митохондриальная транслокация транспортера FAT/CD36, что способствовало повышению выживаемости животных, подвергшихся воздействию холода. Помимо этого 3,5-T2, увеличивая почти в 2 раза скорость окисления и тем самым – активность метаболизма в покое в целом, эффективен при диете с высоким содержанием жиров, так как снижает накопление липидов в печени, уровень триглицеридов и холестерина в сыворотке крови. Важным эффектом 3,5-T2 является повышение чувствительности к инсулину посредством увеличения Akt/PKB фосфорилирования и накопления глюкозного транспортера GLUT4. Кроме того, посредством активации натрий-кальциевого канала 3,5-T2 облегчает физиологический ток ионов кальция из митохондрий, однако данный эффект носит краткосрочный характер [12]. Дальнейшее дейодирование 3,5-T2 приводит к образованию 3-йодтираминамина (3-T1АМ), который вызывает угнетение обмена веществ, дыхательной деятельности, гипотермию, гипергликемию, кетонурию, уменьшение жировой массы, а также оказывает отрицательный хронотропный и инотропный эффект. В центральной нервной системе 3-T1АМ действует как нейромодулятор, воздействуя на адренергические и/или гистаминергические нейроны. В экспериментальных исследованиях на мышцах введение 3-T1АМ способствовало обучению и запоминанию, модулировало сон и кормление, снижало болевой порог, а также приводило к значительному уменьшению зоны инфаркта миокарда. Кардиопротективный эффект являлся дозозависимым: эффективные концентрации варьировали от 125 нМ до 12,5 мМ, в то время как более низкие и более высокие дозы не приводили к подобным результатам. Кроме того, кардиопротективный эффект не коррелировал с отрицательным инотропным и хронотропным действием и наблюдался вне зависимости от частоты сердечных сокращений [13].

Уточнение спектра метаболитов T4 является важным аспектом оценки ТС, однако требует использования хромато-масс-спектрометрических методов в варианте высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемным масс-спектрометрическим детектированием. Основная сложность в количественном определении тиреоидных гормонов и их метаболитов заключается в существовании многих из них в виде изомерных форм: T3 и rT3, два изомера T1, три изомера T2, изомерные тироамины. Этот факт делает крайне затруднительным использование иммунохимических методов для определения их общей концентрации ввиду высокой вероятности протекания перекрестных реакций аналитов с антителами. В случае хромато-масс-спектрометрических методов наличие изомерных групп также приводит к пересечению MRM-переходов изомерных аналитов, однако перекрывание полностью нивелируется за счет хроматографического разделения этих изомеров [14]. Другой особенностью тиреоидных гормонов в крови является их разделение на свободную и общую фракции. При этом общие фракции присутствуют в основном в связанном с белками состоянии, а их количества составляют сотни нг/мл для T4 и единицы нг/мл для T3. При этом rT3 имеет концентрацию в среднем на порядок ниже, чем T3. Что касается свободных фракций, для T3 концентрация оценивается единицами пг/мл, а для T4 – в пределах 30 пг/мл. Содержание метаболитов при этом не превышает 1 нг/мл, а для некоторых, например для 3,3'-T2, – <80 пг/мл [15].

Немаловажную роль в анализе свободных фракций тиреоидных гормонов играет пробоподготовка. В то время как общие фракции легко выделяются при помощи жидкостно-жидкостной экстракции, для выделения свободной фракции из

общей обычно используется ультрафильтрация. Основной проблемой этого подхода является потенциальная возможность адсорбции аналитов на материале мембраны, которая приводит к занижению результата [16]. В связи с этим при подборе мембраны требуется тщательная валидация метода.

Несмотря на все сложности, связанные с использованием хромато-масс-спектрометрического оборудования, подготовкой проб и интерпретацией результатов, метод высокоэффективной жидкостной хроматографии с tandemным масс-спектрометрическим детектированием остается единственным вариантом определения Т4 и его метаболитов.

### Патогенетическая связь ТС и онкогенеза Особенности экспрессии DIO при раке желудка и толстой кишки

Тиреоидные гормоны в физиологических условиях определяют конечную функционально направленную дифференцировку тканей, оказывая непосредственное влияние на количественный и качественный состав клеток, межклеточного матрикса, общие и местные иммунные реакции, подвижность клеток. Количественные и качественные особенности экспрессии различных типов рецепторов тиреоидных гормонов в итоге определяют результирующий эффект Т4 и его метаболитов. Другими словами, степень дифференцировки, тип клетки, фаза клеточного цикла имеют большое значение для реализации варианта метаболического ответа на изменение концентрации тиреоидных гормонов в системном кровотоке. Значение ТС при неоплазиях различного гистогенеза носит неоднозначный характер и, по-видимому, обусловлено доминирующим в опухоли сигнальным путем передачи тиреоидного сигнала, который определяется как профилем экспрессируемых DIO, так и рецепторов. По F. Flamant и соавт. (2017 г.) выделяют четыре типа рецепторов, различающихся по локализации и дальнейшему пути передачи сигнала [17]. Если первые три влияют на транскрипцию тех или иных генов, то четвертый тип, являясь интегрином  $\alpha\upsilon\beta3$  цитоплазматической мембраны, оказывает негеномные эффекты, непосредственно активируя PI3K/Akt и MAPK/ERK1/2 пути. Свойство стимулировать метастазирование и инвазивный рост опухолей связывают со способностью Т3 и Т4 активировать IV тип рецепторов, что способствует активации дормантных клеток опухолевой стромы и снижению контактного торможения [18].

Данные израильского проспективного популяционного исследования, включившего 375 635 человек без исходных неоплазий, показали связь риска хронической неинфекционной патологии и ЗНО с ТС лиц, включенных в исследование. Оценка последнего проводилась на основании анализа системных концентраций ТТГ и свободного Т4. В течение 10 лет 9 мес наблюдения ЗНО диагностированы у 23 808 человек. Тиреотоксикоз увеличивал риск неоплазии в 1,1 раза; однако при учете возраста пациентов на момент диагностики исследователи получили важнейшие, на наш взгляд, результаты. Так, у лиц младше 50 лет субклинический и манифестный гипертиреоз увеличивал риск ЗНО в 1,28 и 1,32 раза соответственно; у лиц старше 50 лет происходило снижение риска (отношение рисков 0,64). Прослежена неоднозначная связь ТС и риска новообразований различного гистогенеза. Применительно к израильской популяции прослежена связь повышенной концентрации свободного Т4 и тиреотоксикоза с уменьшением риска колоректального рака [19]. По данным других исследований, при колоректальном раке нередко выявляются отклонения ТС как в сторону субклинического гипотиреоза, особенно при позднем выявлении опухоли, так и в сторону гипертиреоза, если он не компенсирован медикаментозно, причем назначения левотироксина у пациентов с гипотиреозом, в том числе субклиническим, имеет протективный эффект, снижая риск развития аденокарциномы толстой кишки [20].

Исследования, направленные на изучение ТС как фактора риска и прогрессирования рака желудка, носят фрагментарный

характер, однако сходятся в основной закономерности: риск рака желудка повышен у мужчин, проживающих в регионах с субоптимальным или верхненормальным потреблением йода, и страдающих той или иной тиропатией [21, 22].

Среди публикаций по оценке экспрессии DIO в клетках злокачественных опухолей нами обнаружено только одно, посвященное оценке содержания мРНК трех DIO и натрий-йодного симпортера (NIS) у 876 больных с различными гистологическими типами рака желудка и анализу связи данных биомолекулярных маркеров с полом больных, дифференцировкой опухоли, стадией неопластического процесса, частотой перфораций, HER2-статусом, эффективностью хирургического и лекарственного лечения с использованием фторпиримидинсодержащей полихимиотерапии (ПХТ). Авторы пришли к заключению о прогностической ценности определения NIS и различных типов DIO. Общей закономерностью явилось значимое увеличение смертности при высоких транскрипционных показателях NIS и DIO3, в том числе у пациентов с I и II стадиями рака желудка. Повышенная экспрессия NIS коррелировала с плохим прогнозом вне зависимости от HER2-статуса, а гиперэкспрессия DIO3 – при негативном HER2-статусе [23].

### Йодсодержащие контрасты и химиотерапевтические препараты, используемые в лечении рака желудка и толстой кишки, как факторы риска дистиреоза

Актуальным аспектом оценки ТС в онкологии являются потенциальные ятрогенные нарушения функции ЩЖ, которые могут выступать в качестве триггера развития кардиоваскулярной токсичности ПХТ. Наиболее изученными ятрогенными дистиреозами в онкологии являются тиропатии, развивающиеся после применения йодсодержащих контрастных веществ и иммунотерапии. Согласно «Рекомендациям Европейской тиреоидологической ассоциации по лечению дисфункции щитовидной железы, обусловленной применением йодсодержащих контрастных веществ» (2021 г.) частота подобных явлений составляет от 1 до 15% [24]. Причем йодиндуцированный гипертиреоз развивается преимущественно в регионах с субоптимальным потреблением йода, а также у лиц с латентной или субклинической тиропатией, например, функциональной автономией или болезнью Грейвса, а гипотиреоз – при хроническом аутоиммунном тиреоидите на фоне нормальной обеспеченности йодом. Повторные йодконтрастные исследования (более 1 в год) увеличивают риски дистиреоза более чем в 3 раза. Эксперты не рекомендуют рутинную оценку ТС перед проведением исследований, а также мониторинг в последствии, однако указывают на тиреотоксикоз как противопоказание к использованию йодсодержащих контрастов. Особое внимание в рекомендациях уделено профилактике развития йодиндуцированного гипертиреоза с помощью метамизола и/или перхлората у групп высокого риска (возраст более 65 лет, наличие коморбидности: сердечно-сосудистая патология, сахарный диабет, почечная недостаточность, инсульт в анамнезе), при этом отмечена не-100% эффективность подобного метода. Тяжесть развивающегося гипертиреоза носит непредсказуемый характер вплоть до развития тиреотоксического криза, при этом даже «мягкие» лабораторные признаки могут быть ассоциированы с декомпенсацией сердечно-сосудистой патологии, фибрилляцией предсердий и тромбозом, особенно у пациентов старше 65 лет, что требует дифференцированной медикаментозной коррекции состояния (назначение  $\beta$ -адреноблокаторов, тиреостатиков) [24]. Учитывая, что проведение компьютерной томографии с внутривенным контрастным усилением является необходимым условием установления клинической стадии рака желудка или толстой кишки, которая служит основанием для выбора дальнейшей лечебной тактики [25–27], особую актуальность приобретает изучение целесообразности превентивного назначения тиреостатической терапии у пациентов высокого риска декомпенсации сердечно-сосудистой патологии, а также внедрение оценки ТС перед инициацией и в процессе лечения ЗНО.

Изменению ТС на фоне ПХТ при раке желудка и толстой кишки посвящено скудное количество исследований, по-видимому, ввиду неочевидной клинической значимости явления. Так, 5-фторурацил обладает способностью влиять на содержание свободных Т4 и Т3 за счет изменения концентрации связывающих белков [28]. Данная особенность может оказаться критической при исходно скомпрометированном метаболизме сократительных кардиомиоцитов, проводящей системы сердца или коронарных артерий. Применительно к цисплатину нами обнаружена серия работ С. Massart и соавт. (1992, 1993 г.), которые изучали тиреотоксический эффект данного препарата *in vitro* на монослое и культуре фолликулярных клеток с добавлением ТТГ в концентрации 200 мкЕд/мл. Ученые установили дозозависимое подавление синтеза циклического аденозинмонофосфата, тиреоглобулина и Т3, а также повышение Т4 в центрально расположенных тироцитах [29]. Публикаций, посвященных изменению ТС при применении таксанов, нами не обнаружено.

### Заключение

Значению ТС пациента в инициации, прогрессии опухолей экстрагитреальной локализации, значению в развитии инфекционных осложнений хирургического лечения и токсических осложнений лекарственной терапии, в том числе кардиоваскулярной токсичности, до сих пор не уделяется должного внимания [30]. Преодоление данной проблемы может существенно повлиять на профилактику и результаты лечения пациентов с ЗНО. Особое звучание приобретает лабораторное мониторирование тиреоидной функции ввиду неспецифичности жалоб, характерных для гипер- и гипотиреоза у пациентов старшей возрастной группы с множественной коморбидной патологией, особенно на фоне проводимого противоопухолевого лечения. Детальный анализ молекулярной основы формирования ТС позволяет говорить о недостаточной чувствительности используемых в настоящее время принципов (определение ТТГ и свободного Т4 в крови) и необходимости дифференцированного расширения спектра используемых показателей. Дифференцированное включение в рутинную практику дополнительных методов обследования позволяет учесть максимальное количество факторов риска и достичь персонализированного подхода к управлению токсичностью химиопрепаратов.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. И.В. Станоевич – разработка концепции статьи, поиск литературных источников, анализ данных литературы, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи; В.А. Иоутси – поиск литературных источников, анализ данных литературы, написание и редактирование текста статьи; Н.Л. Лысоволенко – поиск литературных источников, анализ данных литературы, написание и редактирование текста статьи; И.Э. Алексеев – поиск литературных источников, анализ данных литературы, написание и редактирование текста статьи; А.Д. Кондрашкина – поиск литературных источников, анализ данных литературы, редактирование текста статьи, представление графических данных; М.Б. Полянский – поиск литературных источников, анализ данных литературы, проверка текста статьи; Е.В. Писменная – анализ данных литературы, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. I.V. Stanoevich – conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published; V.A. Ioutsy – acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work; N.L. Lysovolenko – acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work; I.E. Alekseev – acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work; A.D. Kondrashkina – acquisition, analysis, interpretation of data for the work, revising the work, data visualization; M.B. Polyansky – acquisition, analysis, interpretation of data for the work, revising the work; E.V. Pis'mennaia – interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Fitzgerald SP, Bean NG, Falhammar H, Tuke J. Clinical Parameters Are More Likely to Be Associated with Thyroid Hormone Levels than with Thyrotropin Levels: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thyroid*. 2020;30(12):1695-709. DOI:10.1089/thy.2019.0535
- Vieira IH, Rodrigues D, Paiva I. The Mysterious Universe of the TSH Receptor. *Front Endocrinol*. 2022;13:944715. DOI:10.3389/fendo.2022.944715
- Шпаков А.О. Эндогенные и синтетические регуляторы периферических звеньев гипоталамо-гипофизарно-гонадной и -тиреоидной осей. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2020;106(6):696-719 [Shpakov AO. Endogenous and synthetic regulators of peripheral links of the hypothalamic-pituitary-gonadal and thyroid axes. *I.M. Sechenov Russian Journal of Physiology*. 2020;106(6):696-719 (in Russian)]. DOI:10.31857/S0869813920060126
- De Luca R, Davis PJ, Lin HY, et al. Thyroid Hormones Interaction With Immune Response, Inflammation and Non-thyroidal Illness Syndrome. *Front Cell Develop Biol*. 2021;8:614030. DOI:10.3389/fcell.2020.614030
- Трошина Е.А., Сеньюшкина Е.С. Прямые и опосредованные эффекты трийодтиронина. *Архивъ внутренней медицины*. 2020;10(4):262-71 [Troshina EA, Senyushkina ES. Metabolic Systemic Effects Triiodothyronine. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2020;10(4):262-71 (in Russian)]. DOI:10.20514/2226-6704-2020-10-4-262-271
- Maia AL, Goemann IM, Meyer EL, Wajner SM. Deiodinases: the balance of thyroid hormone: type 1 iodothyronine deiodinase in human physiology and disease. *J Endocrinol*. 2011;209(3):283-97. DOI:10.1530/JOE-10-0481
- Артыкбаева Г.М. Роль дейодиназ 1-го и 2-го типа в метаболизме тиреоидных гормонов (обзор литературы). *Проблемы эндокринологии*. 2016;62(2):46-51 [Artykbaeva GM. Role of type 1 and 2 deiodinases in thyroid metabolism (review). *Problemy Endokrinologii*. 2016;62(2):46-51 (in Russian)]. DOI:10.14341/probl201662246-52
- Gomes-Lima C, Burman KD. Reverse T3 or perverse T3? Still puzzling after 40 years. *Cleveland Clin J Med*. 2018;85(6):450-5. DOI:10.3949/ccjm.85a.17079
- Peeters RP, Wouters PJ, Kaptein E, et al. Reduced activation and increased inactivation of thyroid hormone in tissues of critically ill patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(7):3202-11. DOI:10.1210/jc.2002-022013
- Chopra IJ, Sakane S, Tecu GN. A study of the serum concentration of tumor necrosis factor-alpha in thyroidal and nonthyroidal illnesses. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991;72(5):1113-6. DOI:10.1210/jcem-72-5-1113
- Halsall DJ, Oddy S. Clinical and laboratory aspects of 3,3',5'-triiodothyronine (reverse T3). *Ann Clin Biochem*. 2021;58(1):29-37. DOI:10.1177/0004563220969150
- Lombardi A, De Matteis R, Moreno M, et al. Responses of skeletal muscle lipid metabolism in rat gastrocnemius to hypothyroidism and iodothyronine administration: a putative role for FAT/CD36. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2012;303(10):E1222-33. DOI:10.1152/ajpendo.00037.2012
- Frascarelli S, Ghelardoni S, Chiellini G, et al. Cardioprotective effect of 3-iodothyronamine in perfused rat heart subjected to ischemia and reperfusion. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2011;25(4):307-13. DOI:10.1007/s10557-011-6320-x
- Hansen M, Luong X, Sedlak DL, et al. Quantification of 11 thyroid hormones and associated metabolites in blood using isotope-dilution liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Analytic Bioanalytic Chem*. 2016;408(20):5429-42. DOI:10.1007/s00216-016-9614-9
- Richards KH, Monk R, Renko K, et al. A combined LC-MS/MS and LC-MS3 multi-method for the quantification of iodothyronines in human blood serum. *Analytic Bioanalytic Chem*. 2019;411(21):5605-16. DOI:10.1007/s00216-019-01941-9

16. Holm SS, Andreasen L, Hansen SH, et al. Influence of adsorption and deproteination on potential free thyroxine reference methods. *Clin Chem.* 2002;48(1):108-14.
17. Flamant F, Cheng SY, Hollenberg AN, et al. Thyroid Hormone Signaling Pathways: Time for a More Precise Nomenclature. *Endocrinology.* 2017;158(7):2052-7. DOI:10.1210/en.2017-00250
18. Schmohl KA, Müller AM, Nelson PJ, Spitzweg C. Thyroid Hormone Effects on Mesenchymal Stem Cell Biology in the Tumour Microenvironment. *Experim Clin Endocrinol Diabetes.* 2020;128(6-07):462-8. DOI:10.1055/a-1022-9874
19. Krashin E, Silverman B, Steinberg DM, et al. Opposing effects of thyroid hormones on cancer risk: a population-based study. *European J Endocrinol.* 2021;184(3):477-86. DOI:10.1530/EJE-20-1123
20. Boursi B, Haynes K, Mamtani R, Yang YX. Thyroid dysfunction, thyroid hormone replacement and colorectal cancer risk. *J Nat Cancer Inst.* 2015;107(6):djv084. DOI:10.1093/jnci/djv084
21. Abnet CC, Fan JH, Kamangar F, et al. Self-reported goiter is associated with a significantly increased risk of gastric noncardia adenocarcinoma in a large population-based Chinese cohort. *Int J Cancer.* 2006;119(6):1508-10. DOI:10.1002/ijc.21993
22. Kandemir EG, Yonem A, Narin Y. Gastric carcinoma and thyroid status. *J Int Med Res.* 2005;33(2):222-7. DOI:10.1177/147323000503300210
23. Mishra A, Shrivastava A. Prognostic Significance of Sodium Iodide Symporter and Deiodinase Enzymes mRNA Expression in Gastric Cancer. *Int J Appl Basic Med Res.* 2020;10(1):43-8. DOI:10.4103/ijabmr.IJABMR\_287\_19
24. Bednarczuk T, Brix TH, Schima W, et al. 2021 European Thyroid Association Guidelines for the Management of Iodine-Based Contrast Media-Induced Thyroid Dysfunction. *Eur Thyroid J.* 2021;10(4):269-84. DOI:10.1159/000517175
25. Рак желудка. Клинические рекомендации МЗ РФ. Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/574\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/574_1). Ссылка активна на 05.10.2023 [Рак zheludka. Klinicheskie rekomendatsii MZ RF. Available at: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/574\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/574_1). Accessed: 05.10.2023 (in Russian)].
26. Злокачественное новообразование ободочной кишки. Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/396\\_3](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/396_3). Ссылка активна на 05.10.2023 [Zlokachestvennoe novoobrazovanie obodochnoi kishki. Available at: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/396\\_3](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/396_3). Accessed: 05.10.2023 (in Russian)].
27. Рак прямой кишки. Клинические рекомендации МЗ РФ. Режим доступа: <https://old.oncology-association.ru/clinical>. Ссылка активна на 05.10.2023 [Rak priamoi kishki. Klinicheskie rekomendatsii MZ RF. Available at: <https://old.oncology-association.ru/clinical-guidelines>. Accessed: 05.10.2023 (in Russian)].
28. Beex L, Ross A, Smals A, Kloppenborg P. 5-fluorouracil-induced increase of total serum thyroxine and triiodothyronine. *Cancer Treat Rep.* 1977;61(7):1291-5.
29. Massart C, Le Tellier C, Lucas C, et al. Effects of cisplatin on human thyrocytes in monolayer or follicle culture. *J Mol Endocrinol.* 1992;8(3):243-8. DOI:10.1677/jme.0.0080243
30. Deligiorgi MV, Trafalis DT. The Clinical Relevance of Hypothyroidism in Patients with Solid Non-Thyroid Cancer: A Tantalizing Conundrum. *J Clin Med.* 2022;11(12):3417. DOI:10.3390/jcm11123417

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.11.2023

Статья принята к печати / The article accepted for publication: 07.12.2024