

ТИРЕОИДНЫЙ СТАТУС КАК ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ МАРКЕР В ОНКОЛОГИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

© Р. И. Глушаков¹, О. В. Власьева², И. В. Соболев³, С. Н. Прошин¹,
Н. И. Тапильская¹

¹ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России;

²ФГКВ ОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Министерства обороны России, Санкт-Петербург;

³ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)»

Резюме. Несмотря на достигнутые успехи в лечении злокачественных новообразований различных локализаций, в целом выживаемость по целому ряду нозологических форм остается неудовлетворительной. Не вызывает сомнений прогностическое значение клинической стадии заболевания, однако в каждом конкретном случае корреляция между стадией заболевания и его исходом большей частью вероятностная, но не абсолютная. Существующие на сегодняшний день лабораторные и патоморфологические методы оценки степени риска течения и рецидива опухолевого процесса у больных, страдающих злокачественными новообразованиями, низкоэффективны, недостаточны и в большинстве случаев способны констатировать некую степень риска без возможностей лекарственной коррекции. В середине прошлого столетия гипотиреоз был обозначен как фактор риска развития некоторых злокачественных новообразований, в частности рака молочной железы, что на несколько десятилетий стало неопровержимым тезисом клинической онкологии. Однако на рубеже веков достижения молекулярной биологии поставили под сомнения многие существующие догмы экспериментальной и клинической онкологии. Продемонстрирована экспрессия рецепторов тиреоидных гормонов (ТГ) и тиреотропного гормона (ТТГ) практически во всех тканях человеческого организма. Негеномные механизмы действия ТГ включают активацию тиреоидными гормонами через клеточную поверхность митоген-активируемой протеинкиназы (МАРК), фосфотидил-инозитол-3-киназы (PI3K) и серин-треониновой киназы (Src-киназы), тем самым способствуют ангиогенезу, клеточной пролиферации и миграции клеток. *Цель исследования.* Исследовать, является ли тиреоидный статус у больных со злокачественными новообразованиями независимым прогностическим фактором ответа на лечение и риска развития рецидива.

Ключевые слова: негеномные эффекты тиреоидных гормонов; индуцированный гипотиреоз.

THYROID STATUS AS PROGNOSTIC MARKER IN ONCOLOGY

© R. I. Glushokov¹, O. V. Vlasieva², I. V. Sobolev³, S. N. Proshin¹, N. I. Tapil'skaya¹

¹Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Russia;

²Russian Medicomilitary Academy, Saint Petersburg, Russia;

³Saint Petersburg Clinical Research Center of Specialized Types of Medical Care, Russia

Abstract. In spite of advances in the treatment of malignant tumors of various localizations, in general, the survival rate for a variety of clinical entities remains unsatisfactory. There is no doubt that the predictive value of clinical stage of disease is very valuable. However in each particular case the correlation between the stage of disease and its outcome is rather probable than absolute. The current laboratory and pathological methods of risk assessment of course and recurrence of tumor in patients suffered from malignancies are not always sufficient, adequate and in most cases are able to ascertain a certain degree of risk without dosage adjustment possibilities. In the middle of the last century hypothyroidism was recognized as a risk factor for the development of certain malignancies, such as breast cancer, that has for several decades thesis conclusive clinical oncology. However at the turn of the century advances in molecular biology have called into question many of the existing dogma of experimental and clinical oncology. The review presents data about nongenomic properties of thyroid hormones (TH). Extracellular domains of integrin $\alpha\beta3$, which is cell adhesion protein, are entrance for nongenomic way of TH. Binding of TH to $\alpha\beta3$ results in activation of mitogen-activated protein kinase (fosfatidil-inositol-3-kinase). The finale effects of TH nongenomic action are cell proliferation, angiogenesis, migration of cells and elevated expression of tissue specific inflammatory genes. The clinical studies presented here trace pattern between increase in response to treatment and increase in survival of cancer patients with hypothyroid condition.

Key words: nongenomic effects of thyroid hormone; induced hypothyroid state.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ И ВЫЗЫВАЕМЫЕ ИМИ ЭФФЕКТЫ

Негеномные эффекты тиреоидных гормонов

Несмотря на то что отдельные сообщения о влиянии тиреоидных гормонов на безъядерные клетки человеческого организма были описаны еще в 60-х годах XX века, детальный механизм негеномных эффектов описан в 1998 году Н.-Y. Lin с соавт. на эффекте потенцирования тироксином действия гамма-интерферона, заключающегося в усилении экспрессии HLA-DR [12]. К настоящему времени определены различные изоформы ядерных рецепторов ТГ ($\alpha 1$, $\alpha 2$, $\beta 1$) и фермента внутриклеточного метаболизма ТГ дейодиназы (3 изоформы), экспрессия которых является ткане- и органоспецифичной [23]. Стимуляция определенной изоформы рецепторов ТГ различается по конечному действию, достигая в некоторых случаях противоположных эффектов [12]. Также дейодиназа 3-го типа (DIO3) обеспечивает совершенно другой метаболизм ТГ внутри клетки: катализирует дейодинацию одного атома йода при переводе тироксина (T_4) не в 3,5,3'-трийодо-L-тиронин (T_3), а в обратный (реверсивный) T_3 , в отличие от DIO 1-го и 2-го типов. Эндометрий, плацента, фетальные ткани и органы женской репродуктивной системы являются единственными тканями, в которых в норме экспрессируются высокие уровни DIO3 [17]. В конце XX века были открыты и впоследствии изучены негеномные механизмы действия ТГ, начало которым дали рецепторы плазматических мембран для T_3 и T_4 , расположенные на интегрине $\alpha V\beta 3$. Данный интегрин экспрессируется на поверхности лейкоцитов, тромбоцитов и клеток эпителия и эндотелия, обеспечивая взаимодействие между клетками, а также лейкоцитов с биологическими поверхностями, таким образом, представляя в виде интегратора, образующего мост между внутриклеточным актиновым скелетом и микроокружением внеклеточного матрикса [29].

Проонкогенное действие тиреоидных гормонов

Негеномные механизмы действия ТГ впервые описаны Davis с соавторами [12]. Они включают активацию тиреоидными гормонами через клеточную поверхность активацию митоген-активируемой протеин-киназы (МАРК), фосфотидил-инозитол-3-киназы (PI3K) и серин-треониновой киназы (Src-киназы), тем самым способствуют ангиогенезу [11], клеточной пролиферации [10] и миграции клеток [15]. Активация МАРК-зависимых путей трансдукции сопровождается последующим фосфорилированием специфических сериновых протеаз нуклеопротеинов. Например, фосфорилирование серина (Ser-142) в $\beta 1$ -изоформе рецептора

ТГ приводит к сбрасыванию корепрессорных белков и связыванию с коактиваторами, что изменяет транскрипционную активность (дерепрессию) рецептора [8]. Немаловажным для гормонально-зависимых процессов является способность ТГ при воздействии на клеточную мембрану через специфическое фосфорилирование серина (Ser-118) активировать α -изоформу рецептора к эстрогену (ER α) без специфического лиганда (эстрогенов) [33]. Одним из конечных внутриклеточных эффектов негеномного действия ТГ является активация транскрипции специфических генов, таких как *ZAKI-4* [6] и 1α -изоформы индуцированного гипоксией фактора (hypoxia-inducible factor, *HIF-1 α*). Ген *ZAKI-4* является важным регулятором клеточного роста, метаболизма и выживания. Ген *HIF-1 α* , являясь ключевым медиатором клеточного гомеостаза кислорода, контролирует передачу кислорода тканям и адаптацию к кислородному истощению путем регуляции экспрессии генных продуктов, включающихся в клеточный энергетический метаболизм, вазомоторную регуляцию, транспорт глюкозы, эритропоэз, ангиогенез, апоптоз, клеточную пролиферацию и другие процессы, влияя как на межклеточное взаимодействие, так и взаимодействие клетка — субстрат [32]. ТГ, особенно в избыточных концентрациях, обладают мощным проангиогенным эффектом: вызывают формирование новых сосудов, активируют синтез тубулина в эндотелиоцитах микрососудов, способствуют активации транскрипции гена фактора роста фибробластов (bFGF) и сосудисто-эндотелиального фактора (VEGF) [12]. Миграция клеток является патогенетическим механизмом опухолевой прогрессии, причем роль ТГ в данном процессе немаловажна. Активность полимеризации актинового цитоскелета, обеспечивающего миграционную способность клетки, является тиреоид-зависимым процессом [4, 31]. Количество актиновых нитей положительно коррелирует со способностью клетки связываться с сопровождающими молекулами клеточной поверхности и образовывать клеточные контакты. Следует отметить, что многие запрограммированные процессы миграции клеток в эмбриогенезе задерживаются или полностью отсутствуют при гипотиреоидном состоянии [15].

Провоспалительное действие тиреоидных гормонов

Установлено, что T_3 в дозозависимой манере стимулируют экспрессию тканеспецифичных провоспалительных генов: циклооксигеназы 2-го типа (*COX2*), матричной металлопротеиназы 9-го типа (*ММТ9*), 11β -стероиддегидрогеназы (*11 β HSD1*) в клетках мезотелия яичников, фибриногена, ткане-

вого активатора плазминогена при сверхэкспрессии TRα в гепатоцитах [30]; гаптоглобина, орозомукоида и интерлейкина в фибробластах кожи человека [21]; липополисахарид-связывающего протеина и рецептора липополисахарида в адипоцитах человека [34]. Учитывая провоспалительную особенность действия ТГ предполагается, что хронический гипертиреоз может способствовать возникновению хронической неактивной воспалительной реакции, которая делает клетки более восприимчивыми к малигнизации [3]. Что касается активации ТГ матриксных металлопротеиназ, то данные ферменты в здоровых растущих и регенерирующих тканях играют ведущую роль в ангиогенезе, растворяя стромальные элементы, они тем самым прокладывают путь для растущих капилляров. Сверхэкспрессия матриксных металлопротеиназ, отмечающаяся при опухолевом процессе, обеспечивает ангиогенез и в опухолевой ткани, тем самым способствуя ее росту [35].

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИЗМЕНЕННОГО ТИРЕОИДНОГО СТАТУСА

Роль индуцированного гипотиреоза при специфическом противоопухолевом лечении

Особенности эмбрионального развития щитовидной железы (ЩЖ) делают ее уязвимой в отношении множества инфекционных и ятрогенных (медикаментозных) агентов, что проявляется в индукции аутоиммунного тиреоидита, сопровождающегося деструкцией структурных элементов ЩЖ, снижением эндокринной функции и неизбежным исходом в гипотиреоз. Индукция аутоиммунного тиреоидита с последующим исходом в гипотиреоз один из наиболее частых эффектов иммуностимуляторов и -модуляторов, в частности интерлейкина-2 (ИЛ-2). Противоопухолевая терапия ингибиторами тирозинкиназы также часто приводит к снижению функции ЩЖ: от 14 до 85 %, по данным разных авторов [5, 20]. Клинические эффекты от влияния иммунотерапии ИЛ-2 и интерферона-2α на функцию ЩЖ были продемонстрированы еще в 1990 году на небольшой группе больных почечноклеточным раком и меланомой (n=13) [24]. В данном наблюдении автор указал, что у 6 пациентов с индуцированным нарушением функции ЩЖ получен ответ на лечение в виде стабилизации заболевания или частичного ответа, а также отмечался более длительный безрецидивный период и общая выживаемость у пациентов с гипотиреозом. В описанном Weijl N. I. с соавт. подобном клиническом наблюдении 15 онкологических больных, получающих иммунотерапию ИЛ-2 и LAK (lymphokine-activated killer cells), у 5 из 7 пациентов с индуцированным гипотиреозом была достигнута полная (n=1) или частичная

(n=4) ремиссия [36]. Ретроспективный анализ, выполненный Nelson et al. (2006) на 155 больных первичным плоскоклеточным раком головы и шеи, диагностированным в период с 1989 по 1997 гг (Кливленд, Огайо, США), продемонстрировал, что тиреоидный статус коррелирует с исходами лечения. Так, у 75 пациентов с индуцированным в результате воздействия цитостатиков или имеющимся до начала терапии лабораторно подтвержденным гипотиреозом зарегистрирована более длительная продолжительность безрецидивного периода и достигнута более высокая выживаемость, а также более низкий риск развития рецидива (ОР 0,49; 95 % ДИ 0,28–0,88, p=0,02) и смерти от злокачественного новообразования (ОР 0,30; 95 % ДИ 0,17–0,52, p<0,001) [22]. В исследовании Wolter P. с соавт. при лечении ингибиторами тирозинкиназы больных почечноклеточным раком после окончания терапии сунитинибом у 28 из 40 пациентов (70 %) выявлен индуцированный гипотиреоз, причем только 13 пациентов получали заместительную гормональную терапию тироксином. В данном исследовании продемонстрирована положительная корреляционная связь между развитием индуцированного гипотиреоза и положительным ответом на терапию: зарегистрировано достоверное увеличение медианы времени до прогрессирования (10,3 и 3,6 месяцев) и общей выживаемости (18,2 и 6,6 месяцев) достоверно у гипотиреоидных и эутиреоидных пациентов соответственно [37]. В австралийском исследовании, выполненном с 2006 по 2008 гг., у 30 (36,1 %), из 87 пациентов в возрасте от 44 до 86 лет, получавших ингибиторы тирозинкиназы (сунитиниб и сорафениб) по поводу метастатического рака почки, через 2 месяца после начала противоопухолевой терапии выявлен индуцированный гипотиреоз. Также нарушение функции ЩЖ отмечалось у 5 (6,1 %) пациентов до начала лечения. К моменту оценки результатов лечения гипотиреоз, в том числе и субклинический (при уровне ТТГ более 3,77 μM/mL), диагностирован у 53 пациентов (32 из группы сунитиниба, 21 из группы сорафениба). Уровень объективных ответов (по критериям RECIST) был достоверно выше в гипотиреоидной группе по сравнению с эутиреоидной (28,3 и 3,3 % соответственно, p<0,001). Многоступенчатый анализ и ранжирование по времени развития индуцированного гипотиреоза продемонстрировал, что медиана времени без прогрессирования была также выше в гипотиреоидной группе по сравнению с эутиреоидной: 17,0 и 10,4 месяцев соответственно (p<0,29) в группе больных, где гипотиреоз развился во время лечения, и 17,0 и 10,8 месяцев соответственно (p<0,65) во всей гипотиреоидной группе. Медиана

общей выживаемости в эутиреоидной группе составила 13,9 месяцев, в гипотиреоидной группе в момент публикации данных — не достигнута. На основании полученных данных авторы сделали вывод, что уровень ТТГ может быть достоверным прогностическим маркером последующего течения заболевания и ответа на лечение ингибиторами тирозинкиназы [28]. Также у пациентов с метастатическим раком почки, получавших лечение ингибиторами тирозинкиназы (сунитиниб и сорафениб), гипотиреоидная подгруппа ($n=66$), демонстрировала более высокий уровень объективного ответа на лечение (49,2%) и более высокие значения медианы времени до прогрессирования в сравнении с эутиреоидной группой: 16 и 6 месяцев ($p=0,032$) соответственно [25]. Некоторый ответ на вопрос о необходимости медикаментозной коррекции гипотиреоза у онкологических больных предоставляется в исследовании Sabatier et al. Это проспективное исследование, в котором принимали участие 102 больных раком почки с неизменной функцией ЩЖ в момент начала лечения, впоследствии получавших 6-месячный курс сунитиниба. После окончания лечения у 54 пациентов (65%) отмечалась дисфункция ЩЖ. 95% пациентов с повышением ТТГ получали тироксин в индивидуально подобранной стартовой дозе, при этом медиана времени до прогрессирования достоверно не отличалась: 18,9 месяцев и 15,9 для гипотиреоидной и эутиреоидной групп ($p=0,94$) соответственно [27].

В настоящее время проблема индукции медикаментозного гипотиреоза у онкологических больных даже в паллиативном варианте терапии является довольно неоднозначной с точки зрения медицинской этики. Однако в 2003 году Hertzbergs с соавторами сообщили, что индуцированный гипотиреоз легкой степени путем нарушения гормонообразования, полученного введением пропилтиоурацила, в сочетании со стандартным противоопухолевым лечением приводит к 3-кратному увеличению выживаемости пациентов с мультиформной глиобластомой по сравнению с больными, получающими стандартную терапию [16]. В 2005 году совершенно идентичное по дизайну исследование было воспроизведено в Израиле с получением равнозначных результатов. Медиана времени до прогрессирования опухоли была значительно выше в гипотиреоидной группе (5,0 и 2,7 месяца соответственно, $p=0,002$), а 6-месячные показатели времени без прогрессирования составили 33 и 0% в гипо- и эутиреоидной группах соответственно [19]. Ashur-Fabian O. с коллегами представили клинический случай полного ответа мультиформной глиобластомы высокой степени злокачественности после индукции гипотиреоза

путем перорального применения пропилтиоурацила в дозе 600 мг в день в сочетании с противоопухолевым лекарственным лечением: безрецидивный период после первой линии химиотерапии составил 2,5 года, выживаемость 4,5 года [2].

ВЫВОДЫ

1. Проонкогенные свойства тиреоидных гормонов опосредованы за счет их негеномных эффектов.
2. Тиреоидный статус у больных со злокачественными новообразованиями является независимым прогностическим фактором ответа на лечение и риска развития рецидива.

Контраверсии

Учитывая значимую роль йодотиронинов в нейрогенезе и метаболизме нейральных тканей, даже субклиническая недостаточность эндокринной функции ЩЖ является фактором риска развития нервно-психических заболеваний. В настоящее время получено достаточно клинических и эпидемиологических данных того, что субклинический гипотиреоз является фактором риска развития и прогрессирования депрессии и других биполярных расстройств личности [7, 13]. Поэтому вопрос качества жизни онкологических больных с нарушением функции ЩЖ в настоящее время открыт. С другой стороны, гипотиреоз является фактором риска прогрессирования уже имеющихся кардиоваскулярных заболеваний за счет опосредованной гипергомоцистеинемии, дислипидемии и эндотелиальной дисфункции [14]. Также в настоящее время отсутствуют исследования, оценивающие влияние тиреоидного статуса на пятилетнюю выживаемость онкологических больных, поэтому, возможно, при последующей оценке влияния уровня гормонов ЩЖ на выживаемость онкологических больных мы получим «перекачивание причин смерти» за счет увеличения смертности от кардиоваскулярных заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Aghajanova L., Lindeberg M., Carlson I.B. Receptors for thyroid-stimulating hormone and thyroid hormones in human ovarian tissue. *Reprod. Biomed. Online*. 2009; 18 (3): 337–347.
2. Ashur-Fabian O., Blumenthal D.T., Bakon M. Long-term response in high-grade optic glioma treated with medically induced hypothyroidism and carboplatin: a case report and review of the literature. *Anticancer Drugs*. 2013; 24 (3): 315–323.
3. Balkwill F., Charles K.A., Mantovani A. Smoldering and polarized inflammation in the initiation and promotion of malignant disease. *Cancer Cell*. 2005; 7: 211–217.

4. Billon N., Terrinoni A., Jolicoeur C. Roles for p53 and p73 during oligodendrocyte development. *Development*. 2004; 131: 1211–1220.
5. Brown R.L. Tyrosine kinase inhibitor-induced hypothyroidism: incidence, etiology, and management. *Target Oncol*. 2011; 6 (4): 217–226.
6. Cao X., Kambe F., Moeller L.C. Thyroid hormone induces rapid activation of Akt/protein kinase B-mammalian target of rapamycin-p70S6K cascade through phosphatidylinositol 3-kinase in human fibroblasts. *Mol. Endocrinol*. 2005; 19 (1): 102–112.
7. Carvalho A.F., Dimellis D., Gonda X. Rapid cycling in bipolar disorder: a systematic review. *J. Clin. Psychiatry*. 2014; 75 (6): 578–586.
8. Cohen K., Ellis M., Khoury S. Thyroid hormone is a MAPK-dependent growth factor for human myeloma cells acting via $\alpha\beta 3$ integrin. *Mol. Cancer Res*. 2011; 9 (10): 1385–1394.
9. Crile G.Jr. The endocrine dependency of certain thyroid cancers and the danger that hypothyroidism may stimulate their growth. *Cancer*. 1957; 10 (6): 1119–1137.
10. Davis F.B., Tang H.Y., Shih A. Acting via a cell surface receptor, thyroid hormone is a growth factor for glioma cells. *Cancer Res*. 2006; 66 (14): 7270–7275.
11. Davis F.B., Mousa S.A., O'Connor L. Proangiogenic action of thyroid hormone is fibroblast growth factor-dependent and is initiated at the cell surface. *Circ. Res*. 2004; 94 (11): 1500–1506.
12. Davis P.J., Lin H.Y., Tang H.Y. Adjunctive input to the nuclear thyroid hormone receptor from the cell surface receptor for the hormone. *Thyroid*. 2013; 23 (12): 1503–1509.
13. Demartini B., Ranieri R., Masu A. Depressive symptoms and major depressive disorder in patients affected by subclinical hypothyroidism: a cross-sectional study. *J. Nerv. Ment. Dis*. 2014; 202 (8): 603–607.
14. Faber J., Selmer C. Cardiovascular disease and thyroid function. *Front. Horm. Res*. 2014; 43: 45–56.
15. Farwell A.P., Dubord-Tomasetti S.A., Pietrzykowski A.Z., Leonard J.L. Regulation of cerebellar neuronal migration and neurite outgrowth by thyroxine and 3,3',5'-triiodothyronine. *Brain Res. Dev. Brain Res*. 2005; 154 (11): 121–135.
16. Hercbergs A.A., Suh J.H., Lee S. 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.
17. Huang S.A. Physiology and pathophysiology of type 3 deiodinase in humans. *Thyroid*. 2005; 15 (8): 875–881.
18. Humphrey L.J., Swerdlow M. The relationship of breast disease to thyroid disease. *Cancer*. 1964; 17: 1170–1173.
19. Linetsky E., Hercbergs A.A., Dotan S. Time to tumor progression (TTP) and quality of life (QOL) following propylthiouracil induction of chemical hypothyroidism in failed malignant gliomas. Abstracts from the World Federation of Neuro-Oncology Second Quadrennial Meeting and the Sixth Meeting of the European Association for Neuro-Oncology: Edinburgh, U. K. 2005.
20. Lodish M.B., Stratakis C.A. Endocrine side effects of broad-acting kinase inhibitors. *Endocr. Relat. Cancer*. 2010; 17 (3): 233–244.
21. Moeller L.C., Dumitrescu A.M., Walker R.L. Thyroid hormone responsive genes in cultured human fibroblasts. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2005; 90 (2): 936–943.
22. Nelson M., Hercbergs A., Rybicki L., Strome M. Association between development of hypothyroidism and improved survival in patients with head and neck cancer. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg*. 2006; 132 (10): 1041–1046.
23. Rae M.T., Gubbay O., Kostogiannou A. Thyroid hormone signaling in human ovarian surface epithelial cells. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2007; 92 (1): 322–327.
24. Reid I., Sharpe I., McDavitt J. Thyroid dysfunction can predict response to immunotherapy with interleukin-2 and interferon-2 alpha. *Br.J. Cancer*. 1991; 64 (5): 915–918.
25. Riesenbeck L.M., Bierer S., Hoffmeister I. Hypothyroidism correlates with a better prognosis in metastatic renal cancer patients treated with sorafenib or sunitinib. *World J. Urol*. 2011; 29 (6): 807–813.
26. Russfield A.B. Histology of the human hypophysis in thyroid disease-hypothyroidism, hyperthyroidism, and cancer. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 1955; 15 (11): 1393–1408.
27. Sabatier R., Eymard J.C., Walz J. Could thyroid dysfunction influence outcome in sunitinib-treated metastatic renal cell carcinoma? *Ann. Oncol*. 2012; 23 (3): 714–721.
28. Schmidinger M., Vogl U.M., Bojic M. Hypothyroidism in patients with renal cell carcinoma: blessing or curse? *Cancer*. 2011; 117 (3): 534–544.
29. Schwartz M.A. Integrin signaling revisited. *Trends Cell Biol*. 2001; 11: 466–470.
30. Shih C., Chen S., Yen C. Thyroid hormone receptor-dependent transcriptional regulation of fibrinogen and coagulation proteins. *Endocrinology*. 2004; 145: 2804–2814.
31. Siegrist-Kaiser C.A., Juge-Aubry C., Tranter M.P. Thyroxine-dependent modulation of actin polymerization in cultured astrocytes. A novel extranuclear action of thyroid hormone. *J. Biol. Chem*. 1990; 265: 5296–5302.
32. Smith T.G., Roblins P.A., Ratelife P.J. The human side of hypoxia-inducible factor. *Brit.J. Haematol*. 2008; 141: 325–334.

33. Tang H.Y., Lin H.Y., Zhang S. Thyroid hormone causes mitogen-activated protein kinase-dependent phosphorylation of the nuclear estrogen receptor. *Endocrinology*. 2004; 145: 3265–3272.
34. Viguerie N., Millet L., Avizou S. Regulation of human adipocyte gene expression by thyroid hormone. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87: 630–634.
35. Wang X., Page-McCaw A. A matrix metalloproteinase mediates long-distance attenuation of stem cell proliferation. *J. Cell Biol.* 2014; 206 (7): 923–936.
36. Weijl N.I., Van der Harst D., Brand A. Hypothyroidism during immunotherapy with interleukin-2 is associated with antithyroid antibodies and response to treatment. *J. Clin. Oncol.* 1993; 11 (7): 1376–1383.
37. Wolter P., Stefan C., Decallonne B. Evaluation of thyroid dysfunction as a candidate surrogate marker for efficacy of sunitinib in patients (pts) with advanced renal cell cancer (RCC). *ASCO Meeting Abstracts*. 2008.

◆ Информация об авторах

Глушаков Руслан Иванович — канд. мед. наук, доцент, кафедра фармакологии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: glushakovruslan@gmail.com.

Власьева Ольга Валерьевна — ординатор, отделение онкологии. ФГКВ ОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Министерства обороны России. 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6. E-mail: olgavlasieva@yandex.ru.

Соболев Иван Викторович — врач-онколог, отд. гинекологии. ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)». 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68 а, литера А. E-mail: sobol548@inbox.ru.

Прошин Сергей Николаевич — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: psnjsn@rambler.ru.

Тапильская Наталья Игоревна — д-р мед. наук, профессор, кафедра акушерства и гинекологии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: tapnatalia@yandex.ru.

Glushakov Ruslan Ivanovich — MD, PhD, Associate Professor, Department of pharmacology. St. Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: glushakovruslan@gmail.com.

Vlasieva Olga Valerievna — Resident doctor. Department of oncology. Russian Medicomilitary Academy. 6, Akademika Lebedeva St., St. Petersburg, 194044, Russia. E-mail: olgavlasieva@yandex.ru.

Sobolev Ivan Viktorovich — Oncologist, Department of gynecology. St. Petersburg Clinical Research Center of Specialized Types of Medical Care. 68 a, block A, Leningradskaya St., St. Petersburg, Pesochniy, 197758, Russia. E-mail: sobol548@inbox.ru.

Proshin Sergei Nikolaevich — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head of the Department of Pharmacology. St. Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: psnjsn@rambler.ru.

Tapil'skaya Natalya Igorevna — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology. St. Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: tapnatalia@yandex.ru.