

УДК 616.441:[616.006:591.134.1]:616-092.9
DOI 10.34014/2227-1848-2022-1-105-116

ВЛИЯНИЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА КАК КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ ПРИ РОСТЕ КАРЦИНОМЫ ГЕРЕНА НА ФУНКЦИЮ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У КРЫС ОБОЕГО ПОЛА

Е.М. Франциянц, В.А. Бандовкина, И.В. Каплиева, Е.И. Сурикова,
И.В. Нескубина, Н.Д. Черярина, Ю.А. Погорелова, М.И. Морозова,
А.М. Салатова, А.Ю. Аракелова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Россия

Дисфункция щитовидной железы связана с развитием диабета и рака.

Целью исследования явилось изучение содержания тиреоидных гормонов и ТТГ в сыворотке крови и ткани щитовидной железы, а также регуляторов тиреоидной функции – тиреотропного рилизинга (ТГ-рилизинга) в гипоталамусе и ТТГ в гипофизе у крыс обоего пола при росте карциномы Герена на фоне сахарного диабета (СД).

Материалы и методы. Самцы и самки белых нелинейных крыс весом 180–220 г были разделены на группы (n=9): интактные животные; две контрольные группы – рост перевивной карциномы Герена, аллоксановый СД; основная группа – рост перевивной карциномы Герена на фоне СД.

Результаты. У животных основной группы обоего пола продолжительность жизни снизилась в среднем в 1,6 раза по сравнению контрольной группой с карциномой Герена. Объем опухолей у самок основной группы был меньше, а у самцов – больше, чем у контрольных животных, у самок выявлен активный метастатический процесс. СД вызывал снижение уровня регуляторных пептидов гипоталамуса и гипофиза у животных основной группы по сравнению с контрольной группой с карциномой: у самок и самцов ТГ-рилизинг в 1,7 и 4,1 раза, ТТГ – в 2,4 и 1,5 раза соответственно. В щитовидной железе у самок основной группы был ниже уровень FT3 в 62,9 раза и FT4 в 8,1 раза по сравнению с группой с карциномой Герена, а у самцов, напротив, выше FT3 в 18 раз и FT4 в 1,5 раза. У самцов по показателям крови можно было говорить о состоянии гипотиреоза, а у самок – о low3/low4-синдроме.

Выводы. СД влияет на тиреоидную ось у крыс с сочетанной патологией, затрагивая как гипоталамус и гипофиз, так и щитовидную железу.

Ключевые слова: сахарный диабет, карцинома Герена, гипофиз, гипоталамус, щитовидная железа, тиреоидные гормоны.

Введение. Экспериментальные и клинические исследования показали, что тиреоидные гормоны (ТГ) модулируют клеточные процессы, влияющие на старение и большинство возрастных заболеваний, включая рак [1]. Как гипертиреоз, так и гипотиреоз связаны с развитием определенных типов диабета и рака, что указывает на большую сложность молекулярных механизмов, контролируемых гормонами щитовидной железы [2, 3]. Было установлено, что распространенность гипертиреоза у субъектов, страдающих сахарным диабетом (СД), выше, чем у субъектов, не страдающих диабетом [4]. Независимый отчет

также показал, что пациенты с явным или субклиническим гипертиреозом, подвергшиеся тесту на толерантность к глюкозе, имели более высокие уровни глюкозы и инсулина в крови [5]. Отдельные исследования также показали, что гипотиреоз связан с проявлениями сахарного диабета [6–8].

В то же время имеется достаточно доказательств, что дисбаланс ТГ увеличивает риск развития различных типов рака [9]. Показано, что гипертиреоз связан с более высоким риском развития рака щитовидной железы, рака молочной железы и рака простаты [10, 11]. У женщин с субклиническим гипотиреозом

зом, не имевших ранее заболеваний щитовидной железы, в постменопаузе выявлен более высокий риск рака молочной железы, рака костей или рака кожи [12].

Экспериментальные исследования с использованием животных обоего пола позволяют проследить закономерности развития злокачественной опухоли и модифицирующее влияние коморбидной патологии – СД с учетом гормонального статуса и всех естественных реакций организма [13].

Цель исследования. Изучение содержания тиреоидных гормонов и ТТГ в сыворотке крови и ткани щитовидной железы, а также регуляторов тиреоидной функции – тиреотропного рилизинга в гипоталамусе и ТТГ в гипофизе у крыс обоего пола при росте карциномы Герена на фоне СД.

Материалы и методы. В исследование включены самцы и самки белых нелинейных крыс весом 180–220 г, полученные из ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА» (филиал «Андреевка», Московская область), содержащиеся при естественном режиме освещения со свободным доступом к воде и пище. Работа с животными проводилась в соответствии с правилами Европейской конвенции о защите животных, используемых в экспериментах (Директива 86/609/ЕЕС), Международными рекомендациям по проведению медико-биологических исследований с использованием животных и приказом Минздрава России от 19 июня 2003 г. № 267 «Об утверждении правил лабораторной практики». Протокол экспериментального исследования был одобрен комиссией по биоэтике ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России (протокол этического комитета № 21/99 от 01.09.2020).

Животные обоего пола были разделены на группы по 9 особей в каждой: интактные животные; две контрольные группы – рост перевивной карциномы Герена, индуцированный СД; основная группа – рост перевивной карциномы Герена на фоне СД. Для воспроизведения сахарного диабета животным однократно внутрибрюшинно вводили аллоксан в дозировке 150 мг/кг веса. Далее в течение недели у них ежедневно измеряли содержание

глюкозы в крови. Высокое содержание глюкозы в крови (в пределах 15–30 ммоль/л) свидетельствовало о развитии сахарного диабета. На момент перевивки карциномы Герена у животных основной группы и в контрольной группе с самостоятельным СД средние показатели глюкозы в крови составили $25,4 \pm 1,2$ ммоль/л, тогда как у интактных животных и в контрольной группе с самостоятельным ростом карциномы Герена – $5,2 \pm 0,3$ ммоль/л. Перевивку карциномы Герена осуществляли подкожно по 0,5 мл взвеси клеток опухоли Герена в физиологическом растворе в разведении 1:5 крысам контрольной группы – самостоятельным ростом опухоли и в основной группе – спустя 1 нед. стойкой гипергликемии. Забой животных-опухоленосителей проводили через 10 дней роста опухоли. В сыворотке крови и гомогенатах щитовидной железы, гипоталамуса и гипофиза у интактных, контрольных и животных основной группы ИФА-методом определяли содержание ТГ-релизинга, ТТГ, FT3, FT4 (Cusabio, Китай).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Statistica 10.0. Данные представлены в виде среднего значения и стандартной ошибки среднего. Соответствие распределения нормальному оценивали с помощью критерия Шапиро – Уилка. Значимость различий между независимыми выборками оценивали с помощью критерия Манна – Уитни и t-критерия Стьюдента. Значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты. Было установлено, что при росте карциномы Герена у крыс с СД продолжительность жизни экспериментальных животных обоего пола уменьшалась в среднем в 1,6 раза по сравнению с животными с самостоятельным ростом карциномы Герена ($15,8 \pm 1,2$ против $26,5 \pm 2,3$ сут). Однако развитие злокачественной опухоли у крыс основной группы имело половую специфичность: через 14 дней роста опухоли у самцов при сочетанном с СД росте карциномы Герена в 2,4 раза увеличивались объемы опухолей ($95,35 \pm 9,5$ против $40,2 \pm 4,2$ см³), тогда как у самок при значимо меньших – в 1,3 раза – объемах первичной опухоли ($39,3 \pm 3,8$ против $50,4 \pm 5,2$ см³) было установлено метастатическое поражение ор-

ганов брюшины злокачественным процессом. Конечно, данные различия в течении сочетанного с СД злокачественного процесса было интересно рассмотреть с точки зрения реакции гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси.

Исследование содержания ТГ-рилизинга в гипоталамусе крыс показало, что у животных обоего пола с СД и сочетанием СД с карциномой Герена уровень данного пептида оказался ниже по сравнению с интактными животными: у самок – в 5,5 и 3,6 раза, а у самцов –

в 2,8 и 3,5 раза соответственно (табл. 1). При росте карциномы Герена уровень ТГ-рилизинга в гипоталамусе у самок был ниже, чем у интактных животных, в 2,1 раза, а у самцов не имел значимых отличий. В гипофизе в ответ на снижение уровня ТГ-рилизинга в гипоталамусе у крыс с самостоятельным СД и сочетанном с карциномой Герена уровень ТТГ был ниже, чем у интактных животных: у самок – в 1,9 и 2,3 раза, у самцов – в 1,6 и 1,4 раза соответственно.

Таблица 1
Table 1

Содержание ТГ-рилизинга в гипоталамусе и ТТГ в гипофизе крыс при росте карциномы Герена на фоне СД

TSH-releasing hormone level in the hypothalamus and TSH level in the pituitary gland in rats with Guerin's carcinoma growth associated with DM

Группы Groups	Самки Females		Самцы Males	
	ТГ-рилизинг в гипоталамусе, пг/гтк TSH-releasing hormone level in the hypothalamus, pcg/ml	ТТГ в гипофизе, мМЕ/гтк TSH level in the pituitary gland, mIU/mL	ТГ-рилизинг в гипоталамусе, пг/гтк TSH-releasing hormone level in the hypothalamus, pcg/ml	ТТГ в гипофизе, мМЕ/гтк TSH level in the pituitary gland, mIU/mL
Интактные Intact	42,57±7,33	0,28±0,026	30,7±2,46	0,25±0,03
СД DM	7,8±1,37 ^{1,3} p1=0,000261 p3=0,011918	0,15±0,004 ¹ p1=0,000140	10,9±2,69 ^{1,3} p1=0,000058 p3=0,000000	0,16±0,004 ^{1,3} p1=0,00125 p3=0,000098
Карцинома Герена Guerin's carcinoma	20,5±2,42 ^{1,2} p1=0,001127 p2=0,000325	0,29±0,028 ² p2=0,000263	36,1±2,92 ² p2=0,000011	0,27±0,028 ² p2=0,000199
СД + карцинома Герена DM + Guerin's carcinoma	11,9±0,49 ^{1,2,3} p1=0,000725 p2=0,001191 p3=0,001232	0,12±0,007 ^{1,2,3} p1=0,000017 p2=0,000019 p3=0,000036	8,8±0,63 ^{1,3} p1=0,000000 p3=0,000000	0,18±0,001 ^{1,3} p1=0,003134 p3=0,004142

Примечание. Значимые отличия по сравнению с: 1 – интактными животными; 2 – группой с СД; 3 – группой с карциномой Герена. Далее обозначения те же.

Note. The differences are significant compared with: 1 – intact animals; 2 – animals with DM; 3 – animals with Guerin's carcinoma. Further designations are the same.

В гипофизе крыс с самостоятельной карциномой Герена не установлено значимого изменения содержания ТТГ.

Однонаправленные изменения уровня регуляторных пептидов в гипоталамусе и гипофизе у животных с СД в самостоятельном и сочетанном с карциномой Герена вариантах сопровождалось половыми различия-

ми содержания ТГ в щитовидной железе (табл. 2). Установлено, что у самок в ткани щитовидной железы при СД уровень исследованных гормонов был ниже, чем у интактных животных: FT4 в 3,4 раза, FT3 в 15,7 раза, ТТГ в 1,4 раза, а у самцов, напротив, выше: FT4 в 9,4 раза, FT3 в 59,47 раза, ТТГ в 6,5 раза.

Таблица 2
Table 2

Уровень тиреоидных гормонов и ТТГ в щитовидной железе у крыс с СД, карциномой Герена и при сочетании СД с карциномой Герена

Thyroid hormone level and TSH level in the thyroid gland in rats with DM, Guerin's carcinoma and DM+Guerin's carcinoma

Группы Groups	FT4	FT3	ТТГ TSH	FT3/FT4
	САМКИ Females			
Интактные Intact	37,5±2,96	44,9±4,25	1,97±0,03	1,197±0,09
СД DM	10,9±1,01 ^{1,3} p1=0,000000 p3=0,000001	2,86±0,49 ^{1,3} p1=0,000000 p3=0,000000	1,407±0,08 ¹ p1=0,002001	0,26±0,024 ^{1,3} p1=0,000427 p3=0,000025
Карцинома Герена Guerin's carcinoma	61,3±0,66 ^{1,2} p1=0,000001 p2=0,000000	119,6±12,18 ^{1,2} p1=0,000027 p2=0,000000	1,6±0,058	1,95±0,17 ² p2=0,000025
СД + карцинома Герена DM + Guerin's carcinoma	7,54±0,44 ^{1,2,3} p1=0,000000 p2=0,007539 p3=0,000000	1,9±0,109 ^{1,3} p1=0,000000 p3=0,000000	2,4±0,217 ^{2,3} p2=0,000048 p3=0,000584	0,25±0,023 ^{1,3} p1=0,000031 p3=0,000021
	САМЦЫ Males			
Интактные Intact	12,27±1,9	3,65±0,85	0,26±0,02	0,29±0,028
СД DM	115,47±6,04 ^{1,3} p1=0,000633 p3=0,001127	217,1±4,4 ^{1,3} p1=0,000000 p3=0,000001	0,217±0,017	1,88±0,18 ^{1,3} p1=0,000024 p3=0,000043
Карцинома Герена Guerin's carcinoma	59,89±5,37 ^{1,2} p1=0,000005 p2=0,001127	9,03±2,04 ^{1,2} p1=0,027282 p2=0,000001	0,207±0,009 ¹ p1=0,029006	0,15±0,014 ^{1,2} p1=0,000382 p2=0,000431
СД + карцинома Герена DM + Guerin's carcinoma	90,9±7,4 ^{1,3} p1=0,000000 p3=0,00371	164,3±21,38 ^{1,2,3} p1=0,000001 p2=0,027282 p3=0,000001	0,187±0,011 ¹ p1=0,006232	1,81±0,17 ^{1,3} p1=0,000045 p3=0,000317

При росте карциномы Герена в щитовидной железе и у самок, и у самцов, по сравнению с интактными животными, уровень FT4 и FT3 был выше в 1,6, 2,7, 4,9, 2,5 раза соответственно. Достоверных изменений ТТГ у самок не обнаружено, тогда как у самцов отмечено снижение в 1,26 раза.

У животных основной группы в щитовидной железе установлены разнонаправленные изменения в зависимости от пола. У самок уровень FT4 и FT3 оказался ниже в 5 и 23,6 раза по сравнению с интактными животными. У сам-

цов, напротив, содержание FT4 и FT3 было выше в 7,4 и 45 раз. При этом концентрация ТТГ в щитовидной железе у самок оказалась в 1,2 раза выше, а у самцов в 1,4 раза ниже, чем у интактных животных.

Известно, что отношение FT3/FT4 и ТТГ могут быть положительно связаны с параметрами риска метаболического синдрома, включая инсулинорезистентность. При этом соотношение FT3/FT4 имеет большую прогностическую силу, чем ТТГ, для метаболического синдрома как у мужчин, так и у женщин [14].

Расчет коэффициента соотношения тиреоидных гормонов показал, что у самок, по сравнению с показателями интактных животных, в щитовидной железе FT3/FT4 было снижено при наличии СД в самостоятельном или сочетанном со злокачественным ростом варианте в среднем в 4,7 раза, а у самцов, напротив, повышено в 6,3 и 6,1 раза соответственно. При самостоятельном росте карциномы Герена у самок это отношение было повышено в 1,6 раза, а у самцов снижено в 1,9 раза.

Изменения в центральных регуляторных системах в ответ на развитие СД в самостоятельном и сочетанном со злокачественным ростом вариантах не имели половых различий, тогда как в щитовидной железе установлена половая специфичность. Так как в клинике функциональная активность щитовидной железы диагностируется по показателям крови, представлял интерес анализ уровня ТГ в крови.

Кроме исследования содержания ТГ в тканях, было проведено определение уровня FT3, FT4 и ТТГ в крови у крыс контрольных и основной групп. Результаты показали, что под влиянием СД у самок крыс в крови значимо

(на 20 %) возросло содержание FT4, по сравнению с показателями интактных животных, без изменения уровня FT3 и ТТГ, тогда как у самцов отмечено только возрастание в 1,25 раза уровня ТТГ (табл. 3). При росте карциномы Герена у самок крыс в крови в 1,4 раза был ниже уровень FT4, FT3 и ТТГ, а у самцов отмечено снижение FT4 и FT3 в 2,1 и 1,3 раза, но повышение ТТГ в 1,8 раза по сравнению с показателями интактных крыс. В основной группе у животных обоего пола установлено снижение уровня ТГ: у самок содержание FT4 и FT3 снизилось в 1,7 и 1,6 раза соответственно без значимых отличий в уровне ТТГ, тогда как у самцов отмечено снижение концентрации FT4 и FT3 в среднем в 3,2 раза с повышением уровня ТТГ в 1,6 раза по сравнению с интактными животными.

Установлено, что в крови у самок только при СД соотношение FT3/FT4 было ниже в 1,3–1,4 раза по сравнению с показателями всех групп. У самцов, напротив, при самостоятельном росте карциномы Герена отношение FT3/FT4 оказалось выше, чем у интактных животных, в группе с СД и основной группе, в среднем в 1,5 раза.

Таблица 3
Table 3

Содержание тиреоидных гормонов в крови у крыс с СД, карциномой Герена и сочетанием СД и карциномы Герена

Thyroid hormone level in blood of rats with DM, Guerin's carcinoma and DM + Guerin's carcinoma

Группы Groups	FT4, пМ/л pmol/l	FT3, пМ/л pmol/l	FT3/FT4	ТТГ, мкМЕ/мл micro IU/ml
	САМКИ Females			
Интактные Intact	15,69±0,41	5,85±0,17	0,37±0,036	0,11±0,01
СД DM	19,02±0,32 ¹ p1=0,00009	5,5±0,15	0,29±0,028 ^{1,3} p1=0,00026 p3=0,00135	0,11±0,0079
Карцинома Герена Guerin's carcinoma	11,19±0,16 ¹ p1=0,00000	4,15±0,18 ¹ p1=0,000004	0,37±0,035 ² p2=0,001997	0,077±0,007 ¹ p1=0,036
Карцинома Герена + СД DM + Guerin's carcinoma	9,11±0,58 ¹ p1=0,000000	3,7±0,41 ¹ p1=0,0002	0,41±0,04 ² p2=0,00124	0,11±0,01

Группы Groups	FT4, пМ/л pmol/l	FT3, пМ/л pmol/l	FT3/FT4	ТТГ, мкМЕ/мл micro IU/ml
	САМЦЫ Males			
Интактные Intact	20,25±1,64	5,8±0,48	0,29±0,028	0,08±0,0041
СД DM	17,12±1,85 ³ p3=0,000046	7,77±1,39 ³ p3=0,027953	0,25±0,025	0,10±0,0044 ¹ p1=0,041
Карцинома Герена Guerin's carcinoma	9,86±0,92 ^{1,2} p1=0,000046 p2=0,000046	4,3±0,34 ^{1,2} p1=0,02200 p2=0,027953	0,44±0,04 ^{1,2} p1=0,000004 p2=0,000347	0,14±0,016 ^{1,2} p1=0,002; p2=0,0128
Карцинома Герена + СД DM + Guerin's carcinoma	6,3±0,36 ^{1,2,3} p1=0,000000 p2=0,000029 p3=0,002367	1,84±0,25 ^{1,2,3} p1=0,000002 p2=0,000679 p3=0,000027	0,29±0,027 ³ p3=0,000014	0,13±0,010 ^{1,2} p=0,00056; p2=0,0067

Обсуждение. Многочисленные исследования показали, что гормоны щитовидной железы воздействуют на различные органы, влияя на метаболизм глюкозы: усиливают всасывание глюкозы в желудочно-кишечном тракте, увеличивают активность фосфоенолпируваткарбоксихиназы в печени [15]. Кроме того, ТГ способны контролировать секрецию инсулина. Так, при гипотиреозе наблюдается снижение индуцированной глюкозой секреции инсулина бета-клетками, а реакция бета-клеток на глюкозу или катехоламин при гипертиреозе усиливается из-за увеличения количества бета-клеток [16]. В свою очередь СД влияет на функцию щитовидной железы, изменяя уровень ТТГ и нарушая превращение тироксина в трийодтиронин в периферических тканях [17, 18].

В нашем исследовании было установлено, что у животных обоего пола СД в самостоятельном и сочетанном со злокачественным ростом вариантах вызывал изменения функционирования тиреоидной оси начиная с центральных регуляторных звеньев – гипоталамуса и гипофиза. В норме снижение уровня гипоталамического ТГ-рилизинга сопровождается уменьшением содержания ТТГ в гипофизе, но в крови у экспериментальных животных данные изменения не находили отражения: концентрация ТТГ либо не изменялась (у самок), либо повышалась (у самцов), что может свидетельствовать, во-первых, о воз-

действии СД на тиреоидную ось, во-вторых, о нарушении секреции тиреотропина в кровь, а в-третьих, о том, что показатели крови не всегда отражают состояние центральных регуляторных систем.

Неожиданным оказалось совершенно различное – в зависимости от пола – содержание тиреоидных гормонов в ткани щитовидной железы у крыс с СД, карциномой Герена в самостоятельном и сочетанном с СД вариантах. Если у самок в ответ на снижение в центральных регуляторных звеньях уровня ТГ-рилизинга и ТТГ установлено снижение уровня свободных форм тиреоидных гормонов в щитовидной железе с минимальными значениями при СД как в самостоятельном, так и сочетанном с опухолевым ростом вариантах, то у самцов, напротив, в ответ на низкие показатели регуляторных пептидов гипоталамуса и гипофиза в щитовидной железе выявлены высокие концентрации FT3 и FT4.

Что касается показателей крови, то, несмотря на снижение уровня ТГ-рилизинга в гипоталамусе и ТТГ в гипофизе, у самок крыс с СД в крови значимо повышался уровень FT4 без изменения уровня FT3, а у самцов не установлено каких-либо нарушений в содержании свободных форм ТГ. При росте карциномы Герена в самостоятельном и сочетанном с СД вариантах у животных обоего пола установлено снижение уровня свободных форм тиреоидных гормонов в крови с повышением со-

держания ТТГ только у самцов. То есть по показателям крови у самцов крыс при росте злокачественной опухоли как в самостоятельном варианте, так и на фоне СД можно диагностировать гипотиреоз, тогда как у самок – только low3/low4-синдром.

Имеются литературные данные о том, что гормональный статус щитовидной железы, определяемый по уровню свободных форм тиреоидных гормонов и ТТГ в крови, связан с тяжестью заболевания. При этом низкий уровень FT3 в сыворотке крови является независимым фактором риска повышенной смертности у тяжелобольных [19]. В нашем исследовании значимое снижение уровня FT3 в крови у животных обоего пола в основной группе сопровождалось снижением продолжительности жизни по сравнению с крысами с самостоятельным ростом карциномы Герена.

Настоящее исследование показало, что уровень определяемых тиреоидных гормонов в крови не всегда отражал содержание этих же показателей в ткани железы-продуцента. У самцов крыс основной группы увеличение объемов опухолей, по сравнению с показателями в контрольной группе, несмотря на показатели гипотиреоидного состояния, диагностируемые по сниженному содержанию в крови свободных форм тиреоидных гормонов и повышенному уровню ТТГ, сопровождалось накоплением FT4 и особенно FT3 в ткани щитовидной железы. В то же время у самок основной группы медленный рост объемов первичной опухоли, по сравнению с показателями животных с самостоятельным ростом карциномы Герена, сопровождался low3/low4-синдромом, характеризующимся низким уровнем свободных форм тиреоидных гормонов в крови, неконтролируемым ТТГ, на фоне существенного снижения уровня ТГ и в самой щитовидной железе. Таким образом, половая

специфичность реакции щитовидной железы на СД могла быть одной из причин выявленных различий в росте карциномы Герена при изучаемой коморбидной патологии.

Очевидно, что именно из-за сложности реакции различных звеньев ГТТ-оси и наличия половых различий роль дисфункции щитовидной железы в злокачественных процессах до конца не определена. Экспериментальные исследования по перевивке меланомы B16/F10 мышам демонстрируют существенные нарушения в работе гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси и половую зависимость содержания тиреоидных гормонов не только в крови и щитовидной железе, но и в опухолевой ткани [20–22]. В ряде исследований показан защитный эффект гипотиреоза в отношении различных злокачественных опухолей [23], однако в нашем исследовании очевидно, что низкий уровень тиреоидных гормонов в крови был следствием развития исследованных заболеваний, а не их причиной.

Заключение. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о несомненном влиянии СД на тиреоидную ось у крыс с сочетанной патологией, затрагивающей как центральные регуляторные факторы – гипоталамус и гипофиз, так и периферические органы – щитовидную железу. Вне зависимости от пола СД снижал продолжительность жизни у животных основной группы, но имел половую специфичность влияния на объемы опухолей и метастатическую активность. В зависимости от пола животных СД как в самостоятельном, так и в сочетании с карциномой Герена вариантах вызывал либо накопление свободных форм тиреоидных гормонов в щитовидной железе у самцов, либо их истощение у самок. При этом у самцов по показателям крови можно было говорить о состоянии гипотиреоза, а у самок – о low3/low4-синдроме.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. 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): 81–86.

2. *Sinha R.A., Bruinstroop E., Singh B.K., Yen P.M.* Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Hypercholesterolemia: Roles of Thyroid Hormones, Metabolites, and Agonists. *Thyroid*. 2019; 29 (9): 1173–1191. DOI: 10.1089/thy.2018.0664.
3. *Gauthier B.R., Sola-García A., Cáliz-Molina M.Á., Lorenzo P.I., Cobo-Vuilleumier N., Capilla-González V., Martin-Montalvo A.* Thyroid hormones in diabetes, cancer, and aging. *Aging Cell*. 2020; 19 (11): e13260. DOI: 10.1111/accel.13260.
4. *Biondi B., Kahaly G.J., Robertson R.P.* Thyroid Dysfunction and Diabetes Mellitus: Two Closely Associated Disorders. *Endocr. Rev.* 2019; 40 (3): 789–824. DOI: 10.1210/er.2018-00163.
5. *Maratou E., Hadjidakis D.J., Peppas M.,* Studies of insulin resistance in patients with clinical and subclinical hyperthyroidism. *European Journal of Endocrinology*. 2010; 163 (4): 625–630.
6. *Dimitriadis G., Mitrou P., Lambadiari V., Boutati E., Maratou E., Panagiotakos D.B., Koukkou E., Tzanela M., Thalassinou N., Raptis S.A.* Insulin action in adipose tissue and muscle in hypothyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2006; 91: 4930–4937. DOI: 10.1210/jc.2006-0478.
7. *Gierach M., Junik R.* The effect of hypothyroidism occurring in patients with metabolic syndrome. *Endokrynologia Polska*. 2015; 66: 288–294. DOI: 10.5603/EP.2015.0036.
8. *Wang C.* The Relationship between type 2 diabetes mellitus and related thyroid diseases. *Journal of Diabetes Research*. 2013; 2013. DOI: 10.1155/2013/390534.
9. *Liu Yu-Chin, Yeh Chau-Ting, Lin Kwang-Huei.* Molecular Functions of Thyroid Hormone Signaling in Regulation of Cancer Progression and Anti-Apoptosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20 (20): 4986. DOI: 10.3390/ijms20204986.
10. *Kim E.Y., Chang Y., Lee K.H., Yun J.-S., Park Y.L., Park C.H., Ahn J., Shin H., Ryu S.* Serum concentration of thyroid hormones in abnormal and euthyroid ranges and breast cancer risk: A cohort study. *International Journal of Cancer*. 2019; 145: 3257–3266. DOI: 10.1002/ijc.32283.
11. *Tran T.V., Maringe C., Benitez Majano S., Rachet B., Boutron-Ruault M.C., Journy N.* Thyroid dysfunction and breast cancer risk among women in the UK Biobank cohort. *Cancer Med*. 2021; 10 (13): 4604–4614. DOI: 10.1002/cam4.3978.
12. *Tseng F.Y., Lin W.Y., Li C.I., Li T.C., Lin C.C., Huang K.C.* Subclinical hypothyroidism is associated with increased risk for cancer mortality in adult Taiwanese—a 10 years population-based cohort. *PLoS One*. 2015; 10: e0122955. DOI: 10.1371/journal.pone.0122955.
13. *Франциянц Е.М., Нескубина И.В., Черярина Н.Д., Сурикова Е.И., Шихлярова А.И., Бандовкина В.А., Немашкалова Л.А., Каплиева И.В., Трештаки Л.К., Качесова П.С., Котиева И.М., Морозова М.И., Погорелова Ю.А.* Функциональное состояние митохондрий кардиомиоцитов при злокачественном процессе на фоне коморбидной патологии в эксперименте. *Южно-российский онкологический журнал*. 2021; 2 (3): 13–22.
14. *Park S.Y., Park S.E., Jung S.W., Jin H.S., Park I.B., Ahn S.V., Lee S.* Free triiodothyronine/free thyroxine ratio rather than thyrotropin is more associated with metabolic parameters in healthy euthyroid adult subjects. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2017; 87 (1): 87–96. DOI: 10.1111/cen.13345.
15. *Nishi M.* Diabetes mellitus and thyroid diseases. *Diabetol. Int.* 2018; 9: 108–112.
16. *Wang C.* The Relationship between Type 2 Diabetes Mellitus and Related Thyroid Diseases. *J. Diabetes Res.* 2013; 2013. DOI: 10.1155/2013/390534.
17. *Ray S., Ghosh S.* Thyroid disorders and diabetes mellitus: double trouble. *J. Diabetes Res. Ther.* 2016; 2: 1–7.
18. *Nair A., Jayakumari C., Jabbar P.K., Jayakumar R.V., Raizada N., Gopi A.* Prevalence and associations of hypothyroidism in Indian patients with type 2 diabetes mellitus. *J. Thyroid Res.* 2018; 2018. DOI: 10.1155/2018/5386129.
19. *Hayriye E.A., Süleyman A., Mustafa Kemal Serez.* Prognostic significance of high free T4 and low free T3 levels in non-thyroidal illness syndrome. *European Journal of Internal Medicine*. 2018; 57: 91.
20. *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 (5): 253–258.
21. *Франциянц Е.М., Бандовкина В.А., Каплиева И.В., Трештаки Л.К., Черярина Н.Д., Димитриади С.Н., Пржедецкий Ю.В.* Влияние роста перевивной меланомы B16/F10 на функционирование гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и тиреоидной осей организма у самцов и самок мышей. *Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Естественные науки*. 2017; 3-2: 118–124.

22. *Котиева И.М., Кит О.И., Франциянц Е.М., Бандовкина В.А., Каплиева И.В., Погорелова Ю.А., Черярина Н.Д., Треницаки Л.К., Бликян М.В.* Содержание гормонов в ткани щитовидной железы в динамике роста перевивной меланомы В16/F10, воспроизведенной на фоне хронической нейрогенной боли у самок мышей. Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Естественные науки. 2017; 198 (4-2): 76–84.
23. *Krashin E., Piekietko-Witkowska A., Ellis M., Ashur-Fabian O.* Thyroid Hormones and Cancer: A Comprehensive Review of Preclinical and Clinical Studies. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2019; 10: 59. DOI: 10.3389/fendo.2019.00059.

Поступила в редакцию 22.09.2021; принята 15.11.2021.

Авторский коллектив

Франциянц Елена Михайловна – доктор биологических наук, профессор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63; e-mail: super.gormon@ya.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-3618-6890>.

Бандовкина Валерия Ахтямовна – доктор биологических наук, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63; e-mail: valerryana@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2302-8271>.

Каплиева Ирина Викторовна – доктор медицинских наук, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63; e-mail: kaplirina@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-3972-2452>.

Сурикова Екатерина Игоревна – кандидат биологических наук, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63; e-mail: sunsur2000@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-4318-7587>.

Нескубина Ирина Валерьевна – кандидат биологических наук, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63; e-mail: nes Kubina.irina@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7395-3086>.

Черярина Наталья Дмитриевна – врач-лаборант, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63; e-mail: scalolas.92@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-3711-8155>.

Погорелова Юлия Александровна – кандидат биологических наук, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63; e-mail: flora-73@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2674-9832>.

Морозова Мария Игоревна – врач, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63; e-mail: maria-morozova94@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7640-6021>.

Салатова Айна Майрбековна – врач-эндокринолог, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63; e-mail: salatowaaina@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2328-2987>.

Аракелова Алина Юрьевна – аспирант ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63; e-mail: alina.rybkina@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-2739-1307>.

Образец цитирования

Франциянц Е.М., Бандовкина В.А., Каплиева И.В., Сурикова Е.И., Нескубина И.В., Черярина Н.Д., Погорелова Ю.А., Морозова М.И., Салатова А.М., Аракелова А.Ю. Влияние сахарного диабета как коморбидной патологии при росте карциномы Герена на функцию щитовидной железы у крыс обоего пола. Ульяновский медико-биологический журнал. 2022; 1: 105–116. DOI: 10.34014/2227-1848-2022-1-105-116.

IMPACT OF DIABETES MELLITUS ASSOCIATED WITH GUERIN'S CARCINOMA GROWTH ON THYROID FUNCTION IN MALE AND FEMALE RATS

E.M. Frantsiyants, V.A. Bandovkina, I.V. Kaplieva, E.I. Surikova, I.V. Neskubina, N.D. Cheryarina, Yu.A. Pogorelova, M.I. Morozova, A.M. Salatova, A.Yu. Arakelova

National Medical research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russia

Thyroid dysfunction is associated with diabetes and cancer development.

The aim of the study was to examine the level of thyroid hormones and TSH in blood serum and thyroid gland, thyrotropin releasing (T-releasing) level in the hypothalamus and TSH level in the pituitary gland in male and female rats with Guerin's carcinoma growth associated with diabetes mellitus (DM).

Materials and Methods. White non-linear rats (180–220 g, males and females) were divided into 4 groups (n=9): intact animals; two control groups (inoculated Guerin's carcinoma growth, alloxan-induced DM); the main group (inoculated Guerin's carcinoma growth associated with DM).

Results. Life expectancy in male and female animals of the main group decreased by 1.6 times compared to the control animals with Guerin's carcinoma. The tumor volume in females of the main group was less, and in males it was more than in control. An active metastatic process was detected in females. DM caused a decrease in the level of regulatory peptides of hypothalamus and pituitary gland in animals of the main group compared with the control group with carcinoma: in females and males, T-releasing level decreased by 1.7 and 4.1 times, TSH decreased by 2.4 and 1.5 times, respectively. FT3 level was 62.9 times lower and FT4 level was 8.1 times lower in the thyroid gland of female rats of the main group, than those in the group with Guerin's carcinoma, while in males FT3 level was 18 times higher and FT4 level was 1.5 times higher. In males, blood parameters demonstrated symptoms of hypothyroidism, and in females low3/low4 syndrome was registered.

Conclusion. DM affects the thyroid axis in rats with comorbidity, affecting the hypothalamus, the pituitary gland, and the thyroid gland.

Key words: diabetes mellitus, Guerin's carcinoma, pituitary gland, hypothalamus, thyroid gland, thyroid hormones.

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

References

1. Kozlova M.B., Frantsiyants E.M., Salatova A.M., Komarova E.F., Pogorelova Yu.A. Pervichnye opukholy i ikh metastazy v golovnoy mozg: osobennosti vliyaniya na sistemnyy status tireoidnykh gormonov i kortizola [Primary tumors and brain metastases: specific influence on the systemic status of thyroid hormones and cortisol]. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2014; 7 (1): 81–86 (in Russian).
2. Sinha R.A., Bruinstroop E., Singh B.K., Yen P.M. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Hypercholesterolemia: Roles of Thyroid Hormones, Metabolites, and Agonists. *Thyroid*. 2019; 29 (9): 1173–1191. DOI: 10.1089/thy.2018.0664.
3. Gauthier B.R., Sola-García A., Cáliz-Molina M.Á., Lorenzo P.I., Cobo-Vuilleumier N., Capilla-González V., Martín-Montalvo A. Thyroid hormones in diabetes, cancer, and aging. *Aging Cell*. 2020; 19 (11): e13260. DOI: 10.1111/acer.13260.
4. Biondi B., Kahaly G.J., Robertson R.P. Thyroid Dysfunction and Diabetes Mellitus: Two Closely Associated Disorders. *Endocr. Rev.* 2019; 40 (3): 789–824. DOI: 10.1210/er.2018-00163.
5. Maratou E., Hadjidakis D.J., Peppas M., Studies of insulin resistance in patients with clinical and subclinical hyperthyroidism. *European Journal of Endocrinology*. 2010; 163 (4): 625–630.

6. Dimitriadis G., Mitrou P., Lambadiari V., Boutati E., Maratou E., Panagiotakos D.B., Koukkou E., Tzanela M., Thalassinou N., Raptis S.A. Insulin action in adipose tissue and muscle in hypothyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2006; 91: 4930–4937. DOI: 10.1210/jc.2006-0478.
7. Gierach M., Junik R. The effect of hypothyroidism occurring in patients with metabolic syndrome. *Endokrynologia Polska*. 2015; 66: 288–294. DOI: 10.5603/EP.2015.0036.
8. Wang C. The Relationship between type 2 diabetes mellitus and related thyroid diseases. *Journal of Diabetes Research*. 2013; 2013. DOI: 10.1155/2013/390534.
9. Liu Yu-Chin, Yeh Chau-Ting, Lin Kwang-Huei. Molecular Functions of Thyroid Hormone Signaling in Regulation of Cancer Progression and Anti-Apoptosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20 (20): 4986. DOI: 10.3390/ijms20204986.
10. Kim E.Y., Chang Y., Lee K.H., Yun J.-S., Park Y.L., Park C.H., Ahn J., Shin H., Ryu S. Serum concentration of thyroid hormones in abnormal and euthyroid ranges and breast cancer risk: A cohort study. *International Journal of Cancer*. 2019; 145: 3257–3266. DOI: 10.1002/ijc.32283.
11. Tran T.V., Maringe C., Benitez Majano S., Rachet B., Boutron-Ruault M.C., Journy N. Thyroid dysfunction and breast cancer risk among women in the UK Biobank cohort. *Cancer Med*. 2021; 10 (13): 4604–4614. DOI: 10.1002/cam4.3978.
12. Tseng F.Y., Lin W.Y., Li C.I., Li T.C., Lin C.C., Huang K.C. Subclinical hypothyroidism is associated with increased risk for cancer mortality in adult Taiwanese—a 10 years population-based cohort. *PLoS One*. 2015; 10: e0122955. DOI: 10.1371/journal.pone.0122955.
13. Frantsiyants E.M., Neskubina I.V., Cheryarina N.D., Surikova E.I., Shikhlyarova A.I., Bandovkina V.A., Nemashkalova L.A., Kaplieva I.V., Trepitaki L.K., Kachesova P.S., Kotieva I.M., Morozova M.I., Pogorelova Yu.A. Funktsional'noe sostoyanie mitokhondriy kardiomiotsitov pri zlokachestvennom protsesse na fone komorbidnoy patologii v eksperimente [Functional state of cardiomyocyte mitochondria in malignant process in presence of comorbid pathology in experiment]. *Yuzhno-rossiyskiy onkologicheskiy zhurnal*. 2021; 2 (3): 13–22 (in Russian).
14. Park S.Y., Park S.E., Jung S.W., Jin H.S., Park I.B., Ahn S.V., Lee S. Free triiodothyronine/free thyroxine ratio rather than thyrotropin is more associated with metabolic parameters in healthy euthyroid adult subjects. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2017; 87 (1): 87–96. DOI: 10.1111/cen.13345.
15. Nishi M. Diabetes mellitus and thyroid diseases. *Diabetol. Int.* 2018; 9: 108–112.
16. Wang C. The Relationship between Type 2 Diabetes Mellitus and Related Thyroid Diseases. *J. Diabetes Res.* 2013; 2013. DOI: 10.1155/2013/390534.
17. Ray S., Ghosh S. Thyroid disorders and diabetes mellitus: double trouble. *J. Diabetes Res. Ther.* 2016; 2: 1–7.
18. Nair A., Jayakumari C., Jabbar P.K., Jayakumar R.V., Raizada N., Gopi A. Prevalence and associations of hypothyroidism in Indian patients with type 2 diabetes mellitus. *J. Thyroid Res.* 2018; 2018. DOI: 10.1155/2018/5386129.
19. Hayriye E.A., Süleyman A., Mustafa Kemal Serez. Prognostic significance of high free T4 and low free T3 levels in non-thyroidal illness syndrome. *European Journal of Internal Medicine*. 2018; 57: 91.
20. Kit O.I., Frantsiyants E.M., Bandovkina V.A., Cheryarina N.D. Polovye razlichiya funktsionirovaniya shchitovidnoy zhelezy v dinamike rosta perevivnoy melanomy V16/F10 u myshey [Gender differences in the thyroid gland functioning in growth dynamics of transplanted B16/F10 melanoma in mice]. *Rossiyskiy onkologicheskiy zhurnal*. 2016; 21 (5): 253–258 (in Russian).
21. Frantsiyants E.M., Bandovkina V.A., Kaplieva I.V., Trepitaki L.K., Cheryarina N.D., Dimitriadi S.N., Przhedetskiy Yu.V. Vliyanie rosta perevivnoy melanomy V16/F10 na funktsionirovanie gipotalamogipofizarno-nadpochechnikovoy i tireoidnoy osey organizma u samtsov i samok myshey [Influence of transplantable B16/F10 melanoma growth on hypothalamic-pituitary-adrenal and thyroid axes in male and female mice]. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Severo-Kavkazskiy region. Estestvennye nauki*. 2017; 3-2: 118–124 (in Russian).
22. Kotieva I.M., Kit O.I., Frantsiyants E.M., Bandovkina V.A., Kaplieva I.V., Pogorelova Yu.A., Cheryarina N.D., Trepitaki L.K., Blikyan M.V. Soderzhanie gormonov v tkani shchitovidnoy zhelezy v dinamike rosta perevivnoy melanomy V16/F10, vosproizvedennoy na fone khronicheskoy neyrogennoy boli u samok myshey [Hormone levels in thyroid tissue in the dynamics of growth of transplantable B16/F10 melanoma in female mice with chronic neurogenic pain]. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Severo-Kavkazskiy region. Estestvennye nauki*. 2017; 198 (4-2): 76–84 (in Russian).

23. Krashin E., Piekietko-Witkowska A., Ellis M., Ashur-Fabian O. Thyroid Hormones and Cancer: A Comprehensive Review of Preclinical and Clinical Studies. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2019; 10: 59. DOI: 10.3389/fendo.2019.00059.

Received 29 September 2021; accepted 15 November 2021.

Information about the authors

Frantsiyants Elena Mikhaylovna, Doctor of Sciences (Biology), Professor, National Medical Research Centre for Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14 Liniya St., 63; e-mail: super.gormon@ya.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-3618-6890>.

Bandovkina Valeriya Akhtyamovna, Doctor of Sciences (Biology), National Medical Research Centre for Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14 Liniya St., 63; e-mail: valerryana@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2302-8271>.

Kaplieva Irina Viktorovna, Doctor of Sciences (Medicine), National Medical Research Centre for Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14 Liniya St., 63; e-mail: kaplirina@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-3972-2452>.

Surikova Ekaterina Igorevna, Candidate of Sciences (Biology), National Medical Research Centre for Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14 Liniya St., 63; e-mail: sunsur2000@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-4318-7587>.

Neskubina Irina Valer'evna, Candidate of Sciences (Biology), National Medical Research Centre for Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14 Liniya St., 63; e-mail: nesklubina.irina@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7395-3086>.

Cheryarina Natal'ya Dmitrievna, Laboratory Assistant, National Medical Research Centre for Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14 Liniya St., 63; e-mail: scalolas.92@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-3711-8155>.

Pogorelova Yuliya Aleksandrovna, Candidate of Sciences (Biology), National Medical Research Centre for Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14 Liniya St., 63; e-mail: flora-73@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2674-9832>.

Morozova Mariya Igorevna, Physician, National Medical Research Centre for Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14 Liniya St., 63; e-mail: maria-morozova94@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7640-6021>.

Salatova Ayna Mayrbekovna, Thyroid Specialist, National Medical Research Centre for Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14 Liniya St., 63; e-mail: maria-morozova94@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7640-6021>.

Arakelova Alina Yur'evna, Post-graduate Student, National Medical Research Centre for Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14 Liniya St., 63; e-mail: alina.rybkina@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-2739-1307>.

For citation

Frantsiyants E.M., Bandovkina V.A., Kaplieva I.V., Surikova E.I., Neskubina I.V., Cheryarina N.D., Pogorelova Yu.A., Morozova M.I., Salatova A.M., Arakelova A.Yu. Vliyanie sakharnogo diabeta kak komorbidnoy patologii pri roste kartsinomy Gerena na funktsiyu shchitovidnoy zhelezy u krys oboego pola [Impact of diabetes mellitus associated with Guerin's carcinoma growth on thyroid function in male and female rats]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2022; 1: 105–116. DOI: 10.34014/2227-1848-2022-1-105-116 (in Russian).