

УДК 616.441-008.64:616.345-006.6-008.9-08
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-4-172-183>

Дисфункция щитовидной железы как ключевое звено в проблеме лечения колоректального рака в сочетании с метаболическим синдромом: обзорная статья

Муравьев С.Ю., Тарабрин Е.А., Сидорова В.А., Разумовский В.С., Фабрика А.П., Эбрахимнежад М., Николаев А.М., Тарасова И.А., Яйлаханян А.К., Коносевич Д.О.

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)
119992, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

РЕЗЮМЕ

Взаимоотягочающая роль желез внутренней секреции и метаболических нарушений в процессе канцерогенеза общеизвестна, но современная онкологическая практика ее недооценивает. Изучение проявлений дисфункции щитовидной железы, ее влияния на канцерогенез у больных с метаболическим синдромом и возможности коррекции должно стать важным направлением в улучшении результатов лечения больных в терапии колоректального рака (ККР).

Целью нашего обзора стало освещение вопроса дисфункции щитовидной железы как ключевого звена в концепции колоректального канцерогенеза при метаболическом синдроме и возможных путей его решения. Актуальные данные исследований демонстрируют связь между гипотиреозом и метаболическим синдромом, указывая на возможность их взаимного усиления, что ухудшает состояние пациентов. Метаболический синдром не только способствует развитию и прогрессированию рака, но и влияет на исход лечения.

В клинической практике дисбаланс тиреоидных гормонов встречается при разных видах рака и расценивается как отягчающий фактор. Существующие положения о влиянии тиреоидных гормонов на опухоль противоречивы, и, хотя гипотиреоз, вероятно, способствует раковому прогрессу, механизмы этого влияния остаются неясными и требуют дальнейших исследований. Несмотря на противоречивость данных о влиянии тиреоидных гормонов на развитие ККР, их роль в состоянии пациента не должна недооцениваться. Поэтому важно интегрировать стратегии контроля гормонального фона и коррекции его изменений в стандартные протоколы лечения колоректального рака. Тем более, что в некоторых публикациях приводится влияние заместительной терапии левотироксином на снижение риска развития ККР. Исследование взаимодействий между метаболическим синдромом и раковым процессом через призму дисфункции щитовидной железы, возможно, поможет в разработке новых стратегий борьбы с ККР и улучшении результатов лечения.

Ключевые слова: дисфункция щитовидной железы, колоректальный рак, канцерогенез, тиреоидные гормоны, гипертиреоз, гипотиреоз, метаболический синдром

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

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Для цитирования: Муравьев С.Ю., Тарабрин Е.А., Сидорова В.А., Разумовский В.С., Фабрика А.П., Эбрахимнежад М., Николаев А.М., Тарасова И.А., Яйлаханян А.К., Коносевич Д.О. Дисфункция щитовидной железы как ключевое звено в проблеме лечения колоректального рака в сочетании с метаболическим синдромом: обзорная статья. *Бюллетень сибирской медицины*. 2025;24(4):172–183. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-4-172-183>.

Thyroid dysfunction as a key link in the concept of mutual aggravation of colorectal cancer and metabolic syndrome: review

Muraviev S.Yu., Tarabin E.A., Sidorova V.A., Razumovsky V.S., Fabrika A.P., Ebrahimnezhad M., Nikolaev A.M., Tarasova I.A., Yaylakhanyan A.K., Konosevich D.O.

*Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation
8-2 Trubetskaya Str., 119992 Moscow, Russian Federation*

ABSTRACT

The mutually aggravating role of endocrine glands and metabolic disorders in the process of carcinogenesis is well known, but it is underestimated in modern oncological practice. The study of the manifestations of thyroid dysfunction, its effect on carcinogenesis in patients with metabolic syndrome and the possibility of improvement should become an important direction in refining patient outcomes in colorectal cancer (CRC).

The aim of our review was to study the issue of thyroid dysfunction as a key link in the concept of colorectal carcinogenesis in metabolic syndrome. Current research data demonstrate a link between hypothyroidism and metabolic syndrome, suggesting that they mutually exacerbate each other, thereby worsening the condition of patients. Metabolic syndrome not only contributes to the development and progression of cancer, but also affects patient outcomes.

In clinical practice, an imbalance of thyroid hormones occurs in various types of cancer and is regarded as a confounding factor. Existing data regarding the influence of thyroid hormones on tumors are inconsistent. While hypothyroidism appears to play a role in promoting cancer progression, the underlying mechanisms of this association remain poorly understood and necessitate further research. Despite conflicting evidence regarding the impact of thyroid hormones on colorectal cancer development, their significance in influencing a patient's overall condition should not be overlooked. Therefore, it is important to integrate strategies for controlling the endocrine profile and correcting its changes into standard cancer treatment protocols. Moreover, some publications report the effect of levothyroxine replacement therapy on reducing the risk of developing CRC. Investigating the interplay between metabolic syndrome and cancer, particularly through the lens of thyroid dysfunction, may contribute to the development of novel approaches to colorectal cancer management and improve patient outcomes.

Keywords: thyroid dysfunction, cancer, carcinogenesis, thyroid hormones, hyperthyroidism, hypothyroidism, metabolic syndrome

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors state that they received no funding for the study.

For citation: Muraviev S.Yu., Tarabin E.A., Sidorova V.A., Razumovsky V.S., Fabrika A.P., Ebrahimnezhad M., Nikolaev A.M., Tarasova I.A., Yaylakhanyan A.K., Konosevich D.O. Thyroid dysfunction as a key link in the concept of mutual aggravation of colorectal cancer and metabolic syndrome: review. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2025;24(4):172–183. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-4-172-183>.

ВВЕДЕНИЕ

Современная онкологическая практика недооценивает взаимоотягчающую роль желез внутренней секреции и метаболических нарушений в процессе канцерогенеза. Непопулярность эндокринного аспекта в лечении онкологических пациентов в значительной степени объясняется предвзятым мнением, что при раковой интоксикации и опухолевом росте он не играет патогенетической роли. В то же время сам опухолевый рост переформатирует обмен веществ с выключением или извращением гормональной активности желез внутренней секреции, а особенно щитовидную железу. В работе J.J. Díez

и соавт. из 506 749 пациентов у 23 570 (4,7%) был диагностирован гипотиреоз; общая частота злокачественных новообразований в когорте обследованных больных с гипотиреозом составила 13,8%, что значительно выше, чем у больных без гипотиреоза [1].

Отсутствие внимания научной и врачебной общественности к состоянию желез внутренней секреции у пациентов с колоректальным раком (КР) оставляет неизученным одно из важнейших звеньев патогенеза, что неминуемо приводит к неполноценному взгляду на клиническую ситуацию, а далее к неполному или неэффективному лечению. В связи с этим мы считаем, что у пациента с опухолевой активностью необходимо обязательно учитывать роль

эндокринных органов и искать возможности коррекции дестабилизации их деятельности.

Дисфункция щитовидной железы, в особенности гипотиреоз, тесно связана с метаболическим синдромом (МС), который охватывает ряд нарушений, таких как резистентность к инсулину, атерогенную дислипидемию, центральное ожирение и гипертонию [2]. Пациенты с гипотиреозом часто имеют характерные клинические проявления – избыточный вес или ожирение. Известно, что оба эти состояния связаны с наличием воспаления, развитием метаболического и гормонального дисбаланса, которые могут способствовать возникновению и росту различных злокачественных опухолей [2]. Учитывая данные ассоциации, выявление гипотиреоза представляет собой важный элемент ранней диагностики в онкологии, который создает возможности для активного мониторинга и при необходимости скрининга на наличие рака кольоректальной зоны.

Мы полагаем, что реализация данной стратегии позволит не только своевременно обнаруживать КРР на как можно более ранних стадиях, но и существенно повысить эффективность лечения, а также улучшить прогноз и выживаемость для таких пациентов, что крайне важно в современных условиях борьбы с раком.

Целью нашего исследования явилось изучение дисфункции щитовидной железы как ключевого звена в концепции канцерогенеза при МС у больных КРР и возможных путей ее коррекции. Ввиду того, что нет единого мнения о течении гормонального дисбаланса при разных стадиях и виде рака, хотя любое явление в организме развивается по заложенному механизму, мы поставили задачу провести анализ данных литературы, основанных на мнении специалистов и исследователей по определению роли щитовидной железы в кольоректальном канцерогенезе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Систематический обзор литературы был проведен в соответствии с руководящими принципами «Предпочтительные элементы отчетности для систематических обзоров и метаанализов» (PRISMA).

Чтобы идентифицировать литературу, мы провели поиск с использованием ключевых слов, которые при поиске в названии и аннотации, обязательно варьировались, комбинировались и включали: thyroid dysfunction, colorectal cancer, carcinogenesis, thyroid hormones, hyperthyroidism, hypothyroidism, metabolic syndrome в PubMed и Semantic Scholar с 1990 по 2024 г.

Результаты поиска получились неожиданными и неоднозначными, поскольку это может представлять

определенную научную ценность, мы решили отразить их характеристику.

На первом этапе, по данным PubMed, в результате поиска в общей сложности было найдено 17 публикаций. Из них с учетом терминологии итог получился различным. Наиболее популярным сочетанием оказалось (metabolic syndrome) AND (colorectal cancer) AND (thyroid dysfunction): на него обнаружено семь ссылок. Следующий по частоте встречаемости была комбинация (metabolic syndrome) AND (colorectal cancer) AND ((hyperthyroidism) OR (hypothyroidism)) – по ней найдено пять ссылок. Затем в порядке убывания встречаемости отмечались ((metabolic syndrome) AND (carcinogenesis)) AND (thyroid dysfunction) – две ссылки, (metabolic syndrome) AND (colorectal cancer) AND (thyroid hormones), ((metabolic syndrome) AND (carcinogenesis)) AND (thyroid hormones) и (metabolic syndrome) AND (carcinogenesis) AND ((hyperthyroidism) OR (hypothyroidism)) – по одной ссылке.

В другой популярной системе поиска научных публикаций Semantic Scholar были обнаружены впечатляющие результаты, поскольку в общей сложности система показала 12 570 ссылок на те же параметры поиска. Так, например, по сочетанию (metabolic syndrome) AND (colorectal cancer) AND (thyroid hormones) выявлено 5 210 ссылок. Запрос (metabolic syndrome) AND (colorectal cancer) AND (thyroid dysfunction) оказался вторым по частоте встречаемости, поскольку на него было зарегистрировано 3 630 публикаций. По комбинации ((metabolic syndrome) AND (carcinogenesis)) AND (thyroid hormones) выявлено 1 600 ссылок, а по ((metabolic syndrome) AND (carcinogenesis)) AND (thyroid dysfunction) – 718 статей. Такие сочетания, как (metabolic syndrome) AND (colorectal cancer) AND ((hyperthyroidism) OR (hypothyroidism)) и (metabolic syndrome) AND (carcinogenesis) AND ((hyperthyroidism) OR (hypothyroidism)) были отмечены в 1 220 и 192 ссылках соответственно.

На втором этапе все статьи, полученные в результате поиска, были проведены через платформу Rayyan, которая позволила нам значительно упростить отбор необходимых публикаций и исключить повторяющиеся исследования.

Три независимых автора прочитали все тезисы и применили критерии включения и исключения, которые были взяты из критериев Оксфордского центра. Два рецензента полностью прочитали выбранные цитаты, при этом основания для исключения были указаны в Covidence. Обсуждение или участие третьего рецензента использовалось для урегулирования разногласий между рецензентами. Дублирующиеся записи были автоматически удалены из всех загру-

женных извлеченных ссылок в Covidence. Названия и тезисы были оценены двумя отдельными рецензентами, которые удалили работы, не соответствующие требованиям для включения.

Отобранные таким способом публикации были классифицированы в соответствии с уровнем доказательности от I до V степени и рекомендациями от A до D по доказательной медицине. После этого авторы подробно рассмотрели выбранные исследования, чтобы сделать выводы, представленные в нашем обзоре.

Таким образом, на 07.04.2025 нами выделено 42 публикации, связанных с дисфункцией щитовидной железы в контексте КРР в сочетании с МС.

Кроме того, в качестве надежного клинического эксперта широкого профиля мы также использовали The Jadad scale, которая, иногда известна как Jadad scoring, и представляет собой процедуру оценки методологического качества клинического испытания по объективным критериям. Она составляет систему присвоения разным испытаниям баллов от нуля до пяти и призвана к лучшему выражению методологического качества каждого отдельного исследования. Это наиболее широко используемая подобная оценка в мире. Неопубликованные материалы, тезисы докладов конгресса и материалы слушаний не рассматривались. Рецензии также были исключены.

Результаты поиска были проверены двумя действующими авторами по отдельности. Как количественные, так и качественные данные были извлечены из исследований, включенных в обзор, двумя независимыми рецензентами с использованием AGREED II. При необходимости инструменты извлечения данных модифицировались с учетом различий каждого включенного исследования, заключения подробно описаны в нашем обзоре. Любые разногласия, возникшие между рецензентами, разрешались путем обсуждения или с дополнительным третьим рецензентом. При необходимости с авторами статей связывались для запроса недостающих или дополнительных данных.

В результате мы отобрали обзорные статьи от оригинальных. Нами было получено в общей сложности 42 статьи, подходящие к анализу.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Гормоны щитовидной железы (тиреоглобулин, ТГ) являются ключевыми регуляторами основных клеточных реакций, включая пролиферацию, дифференцировку, апоптоз и метаболизм. Тетрайодтиронин (T4), основной гормон, синтезируемый в щитовидной железе, катализируется до трийодтиронина (T3) специфическими йодтирониндеиодиназами. Трийодтиронин действует как основной

метаболический агент посредством образования комплексов между T3 и ядерными рецепторами гормонов щитовидной железы альфа (TR α) и бета (TR β). Этот комплекс T3-рецептор внутри ядра клетки связывается с элементами ответа гормонов щитовидной железы на определенных генах, регулируя их транскрипцию. Заболевания, связанные с избытком ТГ (гипертиреоз) и недостатком ТГ (гипотиреоз), широко распространены и проявляются отчетливыми клиническими симптомами [3].

Гипотиреоз – одно из наиболее распространенных эндокринных расстройств. Даже субклинический гипотиреоз (СКГ) является широко распространенным и бессимптомным состоянием, из-за чего, к сожалению, часто остается незамеченным не только пациентами, но и врачами. Субклинический гипотиреоз характеризуется высоким уровнем сывороточного тиреотропного гормона (ТТГ) и нормальным уровнем свободных ТГ [4]. Поперечные исследования дополнительно выявили связь между гипотиреозом (или СКГ) и компонентами МС [5, 6]. По данным S.S. Alsulami и соавт., высокий нормальный уровень ТТГ связан с более высокой частотой возникновения МС [7]. Предыдущие исследования также показали, что более высокая концентрация ТТГ связана с повышенной частотой возникновения МС, особенно у женщин. Данные S.S. Alsulami и соавт. утверждают о значительном влиянии возраста на тяжесть СКГ [7]. Половина участников с заметно повышенным ТТГ были в возрасте старше 50 лет.

Дислипидемия является наиболее часто наблюдаемым метаболическим заболеванием, связанным с гипотиреозом. Пациенты с дислипидемией составляют от 1,4 до 13,3% всех пациентов с гипотиреозом [8]. А. Shinkov [6] провел поперечное исследование 2 153 эутиреоидных субъектов и обнаружил, что в пределах нормы распространенность МС увеличивалась с повышением уровня ТТГ, в основном проявляясь как увеличение дислипидемии.

Таким образом, МС был более распространен в группе с самым высоким уровнем ТТГ (34,9%), чем в группе с самым низким уровнем (27%) ($p < 0,001$), как и низкие уровни холестерина липопротеинов высокой плотности (32% против 25%, $p < 0,001$) и гипертриглицеридемия (26,8% против 20,4%, $p = 0,015$). Более того, лечение гипотиреоза, по-видимому, улучшает липидный обмен веществ. Согласно некоторым рандомизированным контролируемым исследованиям (РКИ), замена Т4 оказывает положительное влияние на дислипидемию, улучшая уровни общего холестерина (ОХ) и холестерина липопротеинов низкой плотности [9, 10].

Большинство исследований говорит о том, что чем больше компонентов МС у пациента, тем выше риск развития рака [11–12]. При этом МС также увеличивает смертность от рака до 2,4 раза [11]. Отдельные компоненты МС, по-видимому, вносят различный вклад в канцерогенез. Конкретные механизмы, представляющие интерес для этиологии рака, включают роль инсулина и инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1), гипергликемию, повышенные ТГ и низкий уровень липопротеинов высокой плотности [13].

Кроме того, повышенный уровень инсулина может стимулировать экспрессию фактора роста эндотелия сосудов и способствовать пролиферации эндотелиальных клеток сосудов при раке [11]. Эти изменения в составе и фенотипе иммунных клеток в жировой ткани с ожирением способствуют гормональным и метаболическим изменениям, которые вместе с воспалением составляют идеальную среду для развития опухоли. Такое многоэтапное вовлечение метаболических нарушений в канцерогенный процесс может совместно объяснять более высокий риск тяжелых форм рака среди лиц с МС [11].

Поскольку информации о прямом влиянии МС на канцерогенез и выживаемость пациентов имеется недостаточно, стоит обратить внимание на состояния, тесно связанные с МС, а именно на неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП). В исследование Z. Liu и соавт. включили 352 911 человек (37,2% с НАЖБП), среди которых у 23 345 развился рак. По сравнению с не-НАЖБП, НАЖБП была достоверно связана с 10 из 24 исследованных видов рака, включая рак тела матки (коэффициент риска [HR] = 2,36; 95%-й доверительный интервал (95% ДИ) 1,99–2,80), желчного пузыря (2,20; 1,14–4,23), печени (1,81; 1,43–2,28), почек (1,77; 1,49–2,11), щитовидной железы (1,69; 1,20–2,38), пищевода (1,48; 1,25–1,76), поджелудочной железы (1,31; 1,10–1,56), мочевого пузыря (1,26; 1,11–1,43), молочной железы (1,19; 1,11–1,27), а также КРР и рак ануса (1,14; 1,06–1,23) [14]. Ассоциации НАЖБП с раком печени, пищевода, поджелудочной железы, прямой кишки, ануса и мочевого пузыря, а также злокачественной меланомой были усилены у мужчин, а ассоциации с раком почек, щитовидной железы и легких были увеличены у женщин [14].

Важно отметить, что гормоны щитовидной железы взаимодействуют с гомеостазом липидов печени посредством множества путей, включая стимуляцию доставки свободных жирных кислот в печень для ретерификации триглицериды и усиление β -окисления жирных кислот, тем самым влияя на накопление жира в печени [15].

В своем исследовании A. Vano и соавт. показали, что СКГ связан с риском НАЖБП [16]. Работа Y. Tao и соавт. была направлена на оценку связи НАЖБП с изменениями функции щитовидной железы в пределах эутиреоидного диапазона [17]. Более высокие уровни ТТГ при эутиреозе были обнаружены у субъектов с НАЖБП, но также они могут быть связаны со слабым повышением сывороточной аланинаминотрансферазы в контексте МС и инсулинорезистентности. Крупное популяционное исследование van den E.H. Berg и соавт. среди строго эутиреоидных лиц продемонстрировало, что НАЖБП ассоциируется с более высоким уровнем FT3 и более низким уровнем FT4 [18]. В совокупности полученные результаты согласуются с возможностью того, что более высокие уровни FT3 в пределах эутиреоза могут способствовать накоплению жира в печени, вероятно, в контексте центрального ожирения [18].

Уровни ТТГ связаны с индексом массы тела (ИМТ) и часто выше у людей с ожирением, чем у людей с нормальным весом того же возраста, пола и веса. В исследовании B. Biondi показано, что генетически обусловленный высокий ИМТ значительно повышает уровень ТТГ в сыворотке; в результате повышение ИМТ может стать причиной повышения FT3 [19]. Более того, данные, полученные от людей и мышьиной модели, свидетельствуют о том, что ожирение вызывает накопление жира в щитовидной железе. В работе L. Zhong и соавт. упомянуто исследование на мышах с ожирением, которое показывает, что ожирение может влиять на способность щитовидной железы вырабатывать гормоны и вызывать СКГ [20].

Как известно, ТГ и их производные выполняют многочисленные функции во многих тканях, в том числе активацию и ремоделирование жировой ткани. Недавно появились доказательства того, что некоторые метаболиты ТГ, ранее считавшиеся неактивными продуктами метаболизма гормонов щитовидной железы, обладают биологической активностью, как например 3,5-T2 [21]. Этот метаболит проявляет некоторые эффекты ТГ в течение одного часа после введения, и митохондрии считаются прямой мишенью 3,5-T2. Кроме того, исследования *in vivo* показывают, что 3,5-T2 оказывает метаболически благоприятное воздействие на жировую ткань [21].

J. Gómez-Izquierdo и соавт. пришли к выводу, что СКГ связан с повышенным риском заболеваемости раком, а также смертностью, связанной с ним [22]. Исследование F. Gagliardi и соавт. показало, что у пациентов с СКГ канцерогенез возникает значительно чаще, чем у людей с эутиреоидным состоянием [23]. Также сообщается, что при КРР задействованы

два дополнительных ядерных рецептора с антагонистическими эффектами, о которых уже упоминалось ранее: TR α 1 и TR β 1. Влияние ТГ на TR α 1 приводит к стимуляции β -катенина, вызывающего пролиферацию клеток в толстой кишке. И наоборот, TR β 1 блокирует клеточную пролиферацию при активации гормонами щитовидной железы. В частности, ТГ могут регулировать баланс между пролиферацией и дифференцировкой стволовых клеток КРР, стимулируя дифференцировку и снижая рост, действуя таким образом как противораковый агент [24].

Таким образом, отсутствие экспрессии TR β 1 связано со злокачественной трансформацией рака толстой кишки [25]. Помимо всего прочего было показано, что ТГ способствуют истощению стволовых клеток в опухолевом очаге. Исследование, представленное в работе А. L'Heureux и соавт., демонстрирует потенциальный механизм обратной связи, наблюдаемой у пациентов с гипертиреозом; в их ксенотрансплантатах и моделях *in vitro* стволовые клетки КРР, обработанные T3, имели существенно сниженную способность к самообновлению, отмечались снижение накопления ядерного β -катенина, повышенная чувствительность к лечению, особенно когда дейодиназа 3-го типа (D3) была подавлена [26]. Внутриклеточный T3 может обладать противоопухолевыми свойствами, поскольку он индуцирует дифференцировку стволовых клеток КРР [26].

Если говорить о T4, то его негеномное действие путем связывания с интегрином $\alpha V\beta 3$ способствует накоплению ядерного β -катенина. И T4 дозозависимым образом влияет на жизнеспособность клеток в клеточных линиях КРР. Таким образом, может существовать потенциальный механизм, при котором низкий уровень FT4 при первичном гипотиреозе может защищать от рака за счет снижения взаимодействия с интегрином [26]. Авторы также отметили, что TR β 1 может играть роль опухолевого супрессора в прогрессировании злокачественных новообразований. И наоборот, сверхэкспрессия рецептора TR α 1, по-видимому, связана с ускоренным появлением и прогрессированием опухоли [26].

G. Schiera и соавт. предполагают, что гипотиреоз коррелирует с повышенным риском КРР и гепатоцеллюлярной карциномы [24]. F. Gagliardi и соавт. отмечают, что рак может определять начало синдрома низкого T3 и что снижение периферической трансформации T4 в T3, происходящей под действием дейодиназы 2 типа (D2), может быть решающим событием. На примере пациентов с метастатическим КРР потеря мышечной массы, происходящая при хакексии, и последующее снижение дейодирования, а также повреждение печени, вызванное распростране-

нием опухоли, с последующим нарушением дейодирования, опосредованного дейодиназой 1-го типа (D1), могут рассматриваться как последовательные патологические механизмы. Основываясь на выявленной корреляции между изменением периферического дейодирования и неблагоприятными клиническими исходами, авторы сделали вывод, что соотношение FT3/FT4 может служить прогностическим показателем для оценки ожидаемой продолжительности жизни пациентов с метастатическим КРР. Корреляция между синдромом низкого уровня T3 и неблагоприятным клиническим исходом была установлена и для пациентов с гематологическими опухолями, опухолями легких и головного мозга [24].

Помимо важнейшего биологического значения ТГ в обмене веществ и росте, существуют доказательства того, что они могут влиять на клинический исход рака, а также на индивидуальную продолжительность жизни человека [27]. Многочисленные исследования *in vitro*, *in vivo* и популяционные исследования свидетельствуют о стимулирующем рак действии трийодтиронина и тироксина. Для опухоли они представлены в качестве медиаторов роста, пролиферации и ее прогрессирования. Данная гипотеза была подтверждена многочисленными клиническими исследованиями, показывающими, что гипотиреоз подавляет рост опухоли, тогда как гипертиреоз оказывает противоположный эффект [27, 28]. Кроме того, гипертиреоз также связан с ухудшением прогноза развития рака [29].

Сообщалось, что высокие уровни ТТГ в сыворотке улучшают результаты лечения рака головы и шеи, глиомы и рака молочной железы, но эти уровни связаны с плохими результатами при раке почек [30]. Это несоответствие указывает на различия в онкогенезе между разными типами рака. Гипотиреоз, по-видимому, также связан с плохим прогнозом для пациентов с раком эндометрия (РЭ). Многоцентровое исследование, проведенное V. Seebacher и соавт. [13] в 2013 г., было первым, в котором изучалось влияние ТТГ на прогнозы пациентов с РЭ. Было показано, что повышенный уровень ТТГ независимо коррелирован с плохой выживаемостью, связанной с заболеванием, в одномерном и многомерном анализах выживаемости ($p = 0,01$ и $0,03$ соответственно).

Таким образом, измерения сывороточного ТТГ можно использовать в качестве независимого прогностического параметра для выживаемости пациентов с РЭ для определения рецидива во время последующего наблюдения за РЭ. Однако в этой статье [13] не было обнаружено никаких связей между повышенными предтерапевтическими уровнями ТТГ в сыворотке и поздней стадией опухоли FIGO,

высокими гистологическими степенями, неблагоприятными гистологическими подтипами, пожилым возрастом пациентов или факторами образа жизни, такими как ожирение, гипертония или сахарный диабет. На основании этого открытия ТТГ может быть связан с системными процессами, которые взаимодействуют с канцерогенезом (например, гормональный дисбаланс или воспаление), а не с локальной неопластической трансформацией. Однако конкретный механизм, посредством которого уровень ТТГ в сыворотке влияет на РЭ, остается неизвестным.

В последние десятилетия ведется активное изучение вопроса о том, каким же образом гормоны щитовидной железы оказывают стимулирующий опухоль эффект [3, 31]. Тиреоглобулин опосредует свое действие на раковую клетку через несколько негеномных путей, включая активацию мембранныго рецептора для ТГ интегрина $\alpha v \beta 3$ [27, 32]. Было показано, что этот рецептор содержит два различных сайта связывания гормонов, S1 и S2, каждый из которых запускает уникальные сигнальные каскады. Только Т3 в физиологических концентрациях может связываться с S1, запуская фосфорилирование и активацию пути фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K), который потенцирует пролиферацию клеток и ингибирует апоптоз. Второй сайт, S2, связывает Т4 и обладает более низким сродством к Т3, запускает онкогенную внеклеточную сигнал-регулируемую киназу 1/2 (ERK1/2), способствуя аналогичному побочному эффекту, одновременно стимулируя ангиогенез и экспрессию фактора роста фибробластов 2, а также компонентов, которые необходимы для быстрого онкогенеза [3, 26, 33]. Связывание интегрина $\alpha v \beta 3$ стимулирует пролиферативное действие гормонов на раковые клетки, а также на клетки кровеносных сосудов [3, 32, 34].

Эта способность может иметь значение не только при КРР, но и при других типах рака, поскольку злокачественные клетки экспрессируют большее количество интегрина $\alpha v \beta 3$ по сравнению с нормальными клетками [24]. Также сообщено о влиянии ТГ на экспрессию гена P-gp, будь то геномная или негеномная, которая повышает вероятность того, что ТГ у онкологического пациента может способствовать химиорезистентности опухолевых клеток. Эта возможность еще не была изучена в клетках КРР, но было показано, что интегрин $\alpha v \beta 3$, который является носителем рецептора клеточной поверхности для Т4, вносит важный вклад в резистентность к доксорубицину при метастатическом РМЖ [35]. Также сообщается о потенциальных механизмах, лежащих в основе связи между ТГ и КРР. Поскольку КРР может быть гормонозависимым раком, прогрессирование

опухоли обратно пропорционально связано с экспрессией рецептора эстрогена бета (ER β) [36].

P.A. Konstantinopoulos и соавт. сообщили о значительно более низкой экспрессии ER β в клетках рака толстой кишки по сравнению с нормальным эпителием толстой кишки [37]. Снижение экспрессии ER β при КРР может быть связано с потерей дифференциации и поздними стадиями рака [37]. Более того, сообщается, что потенциал прогрессирования КРР подавляется экспрессией ER β [28]. Было показано, что эстроген увеличивает экспрессию ER β [37]. Нижестоящие геномные защитные эффекты эстрогена приводят к транскрипции генов, связанной с ангиогенезом и клеточной адгезией. Кроме того, сообщается, что ER β вызывает апоптоз посредством различных механизмов, включая усиление сигнализации p53 в клетках рака толстой кишки LoVo и усиление фрагментации ДНК в клетках рака толстой кишки COLO205 [28].

Дисбаланс гормонов щитовидной железы является возможным фактором, влияющим на развитие КРР, возникающий в результате таких заболеваний, как СКГ, болезнь Хашимото и болезнь Грейвса – Базедова, и их лечения. В 2010 г. G. Rennert и соавт. опубликовали исследование «терапия риска развития КРР» [38]. Дальнейшие исследования соответствовали этим результатам и показали, что высокие концентрации ТГ (но в пределах допустимого диапазона) снижают риск развития КРР. Несмотря на эти многообещающие первоначальные результаты, на сегодняшний день доступно только 11 работ, анализирующих этот вопрос как на молекулярном, так и на эпидемиологическом уровне. Исследования на людях, включенные в этот анализ, показывают последовательные и многообещающие результаты [39].

Говоря о влиянии ТГ на КРР при длительном приеме в рамках заместительной гормональной терапии (ЗГТ), G. Rennert и соавт. в исследовании «случай – контроль», в котором приняли участие 2 566 пар, показали, что использование левотироксина связано со статистически значимым снижением относительного риска КРР (HR = 0,59; 95% ДИ 0,43–0,82; $p = 0,001$) [38]. В соответствии с общеизвестным фактом, что гипотиреоз гораздо чаще встречается у женщин, чем у мужчин, исследование показало, что левотироксин женщины принимали чаще, чем мужчины в контрольной группе (8,2 против 2,0% соответственно, $p < 0,0001$). После анализа подгрупп исследования показало снижение риска развития КРР у женщин в постменопаузе, принимающих левотироксин (отношение шансов (ОШ) = 0,53; 95% ДИ 0,37–0,74, $p < 0,001$). В полностью скорректированной модели для женщин в постменопаузе прием левотироксина

был связан со значительным снижением риска развития КРР (ОШ = 0,60; 95% ДИ 0,4–0,81; $p = 0,001$) [38].

Исследование B. Bourssi и соавт., проведенное на большой популяции Великобритании, включало 20 990 пациентов с КРР и 82 054 подобранных контрольных пациента. Анализ связи между временем начала заместительной терапии и риском развития КРР показал, что защитный эффект увеличивается с увеличением продолжительности терапии. Более того, пациенты с клиническим или субклиническим гипотиреозом без ЗГТ в анамнезе имели более высокий риск развития КРР по сравнению с пациентами без какой-либо дисфункции щитовидной железы (ОШ = 1,16; 95% ДИ 1,08–1,24, $p < 0,001$) [29].

В метаанализе Y.C. Jang и соавт. среди женщин с диагнозом КРР у нынешних пользователей ЗГТ был сниженный риск смертности по сравнению с женщинами, ранее не принимавшими ТГ, тогда как риск не изменился у пациентов, применявших ЗГТ ранее. Это позволяет предположить, что связь между использованием ЗГТ и выживаемостью может быть сложной и зависеть от времени применения гормонов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Роль гормонов щитовидной железы в канцерогенезе сегодня не рассматривается или расценивается как неоднозначное явление. Вследствие низкой изученности нет единого мнения о ее дисфункции и течении патологии при разных стадиях и виде рака. До сих пор сохраняется вопрос о влиянии ТГ на рак канцерогенез, при этом механизмы различны. Вместе с тем уже имеются данные о влиянии гормонов щитовидной железы на клинический исход рака [30]. Гормональные и метаболические изменения при ожирении в совокупности с состоянием устойчивого хронического слабо выраженного воспаления создают идеальную среду для канцерогенеза.

Большинство исследований говорит о том, что чем больше компонентов МС у пациента, тем выше риск развития рака [11, 12]. При этом МС также увеличивает смертность от рака до 2,4 раза [11]. Так, J.H. Park и соавт. наблюдали за 9 890 917 взрослыми в течение 7 лет и обнаружили, что риск рака щитовидной железы был выше в группе с МС, чем в группе без МС (HR = 1,15; 95% ДИ 1,13–1,17).

Это когортное исследование показало, что у пациентов с МС, как правило, были более крупные опухоли, наблюдались более инвазивные характеристики, включая большее количество метастазов в лимфатические узлы и более позднюю стадию AJCC. Артериальное давление $\geq 130/85$ мм рт. ст. и низкий уровень липопротеинов высокой плотности

были факторами риска более крупной опухоли и метастазов в лимфатические узлы. Индекс массы тела использовался в качестве основного показателя в большинстве исследований. Но распределение жира в организме и нарушенная функция жировой ткани, а не общая масса жира могли бы лучше предсказать резистентность к инсулину и связанные с этим осложнения на индивидуальном уровне.

НАЖБП представляет собой печеночное проявление МС [25]. Ассоциации НАЖБП с раком печени, пищевода, поджелудочной железы, прямой кишки, ануса и мочевого пузыря, а также злокачественной меланомой были усилены у мужчин, а ассоциации с раком почек, щитовидной железы и легких были усилены у женщин. Интересно, что ассоциации НАЖБП с риском рака печени, почек и щитовидной железы оставались значимыми после дальнейшей корректировки по окружности талии или ИМТ и количеству компонентов МС на основе основных моделей. Таким образом, НАЖБП ассоциируется с повышенным риском ряда видов рака, но эффект существенно различается в зависимости от локализации. Мы полагаем, что НАЖБП заслуживает более высокого приоритета в текущей схеме профилактики рака [14].

Ассоциации метаболической дисфункции с риском РМЖ и КРР наблюдались независимо от ИМТ, с повышенным риском у лиц с метаболически нездоровым нормальным весом или избыточным весом/ожирением по сравнению с метаболически здоровым нормальным весом. Таким образом, метаболическая дисфункция является ключевым фактором риска рака, связанного с ожирением, независимо от статуса ожирения.

Недавно появились доказательства того, что некоторые метаболиты ТГ, ранее считавшиеся неактивными продуктами метаболизма гормонов щитовидной железы, обладают биологической активностью, например 3,5-T2 [21]. Этот метаболит проявляет некоторые эффекты ТГ в течение одного часа после введения, и митохондрии считаются прямой мишенью 3,5-T2. Кроме того, исследования *in vivo* показывают, что 3,5-T2 оказывает метаболически благоприятное воздействие на жировую ткань [21], что, безусловно, может играть значимую роль в развитии стратегий терапии не только изолированного МС, но и при его сочетании с КРР и дисфункцией щитовидной железы.

G. Schiera и соавт. предполагают, что ТГ могут контролировать баланс между пролиферацией и дифференцировкой стволовых клеток КРР, индуцируя дифференцировку и снижая рост, действуя таким образом как противораковый агент [24]. Однако установлено, что генетически прогнозируемый гипертиреоз,

гипотиреоз, ТТГ и FT4 не были связаны с риском КРР, а при обратном анализе не было выявлено влияния КРР на функцию щитовидной железы [42].

ТГ опосредуют свое воздействие на раковую клетку через несколько негеномных путей, включая активацию мембранных рецептора для ТГ интегрина $\alpha\beta3$. Связывание последнего способствует пролиферации раковых клеток [3]. И вместе с тем злокачественные клетки экспрессируют большее количество интегрина $\alpha\beta3$ по сравнению с нормальными клетками [24]. Самое главное, что образуется цепь взаимодействия, которая реализуется при различных типах рака, в том числе и при КРР [26].

Возможность экспрессии гена Р-grp под влиянием ТГ еще не была изучена в клетках КРР, но было показано, что интегрин $\alpha\beta3$, который является носителем рецептора клеточной поверхности для Т4, вносит важный вклад в резистентность к доксорубицину при метастатическом РМЖ [34], что открывает новые направления для глубинного изучения роли ТГ не только в колоректальном, но и канцерогенезе в целом.

Имеются и доказательства о положительном влиянии ЗГТ ТГ на исход КРР: G. Rennert и соавт. установили, что долгосрочное использование левотироксина связано со снижением риска КРР [38]. B. Bourssi и соавт. в своем исследовании продемонстрировали более низкий риск КРР среди пользователей ЗГТ и более высокий риск среди пациентов с гипертиреозом или гипотиреозом, которые не применяли ЗГТ [29]. Защитная связь ТГ увеличивалась с увеличением продолжительности лечения и кумулятивной дозы и была выше у пациентов, перенесших колэктомию, и более выраженной среди женщин. Результаты работы Y.C. Jang и соавт. также показывают, что текущее использование ЗГТ было связано со значительным снижением риска смертности от КРР и смертности от всех причин у женщин с КРР. Данные выводы подтверждают нашу уверенность в том, что у больных с КРР необходимо уделять особое внимание гормональному статусу по ТГ.

Следовательно, стратегии борьбы с КРР при наличии сопутствующих МС и дисфункции щитовидной железы необходимо придерживаться на протяжении всего пути лечения. Тем самым мы считаем, что в дополнении к таргетной, химиотерапии и лучевой терапии необходимо добавить некоторые меры, направленные на снижение веса и нормализации ИМТ, и самое главное – коррекцию уровня ТГ, что в конечном итоге, по нашему мнению, существенно снизит риск развития тяжелых форм КРР и смертности.

Избегая оценки эндокринных нарушений, их наблюдение и анализ, возможно, мы недооцениваем со-

стояние пациента, упуская возможность назначения грамотной комплексной терапии, тем самым лишаем пациентов на излечение, тормозим развитие онкологии и поддерживаем имеющиеся научные результаты.

Основным ограничивающим фактором настоящего обзора является объем включенных исследований. Это связано с ограниченным количеством серий, доступных в литературе. Данное обстоятельство не позволяет сделать четкие и окончательные выводы о взаимовлиянии ТГ, МС и КРР, однако тенденция все же прослеживается.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Доступные к настоящему времени клинические и экспериментальные данные дают противоречивые результаты о способности ТГ влиять на возникновение и прогрессирование КРР при наличии сопутствующего МС. Судя по результатам некоторых исследований, раковые клетки чувствительны к изменениям уровня гормонов щитовидной железы как в момент мутагенеза и появления опухоли. Однако недостаточность информации, с одной стороны, и сложные и разнородные связи между ТГ, МС и КРР – с другой, пока не позволяют сделать однозначные выводы о ТГ как активаторах или супрессорах опухолей колоректальной зоны. Мы предполагаем, что противоречивость данных связана со сложными взаимодействиями гормонов щитовидной железы и рецепторов к ним в нормальных и неопластических тканях при наличии МС.

Говоря об изолированном влиянии компонентов МС на КРР, большинство исследований свидетельствуют об их сложном влиянии не только на различные виды рака, но и на канцерогенез в целом. Метаболический синдром может не только способствовать возникновению, развитию и прогрессированию КРР и других видов рака, но и оказывать влияние на исходы после лечения, что подчеркивает его важность и роль в концепции колоректального канцерогенеза при имеющейся дисфункции щитовидной железы.

Мы ставим перед собой задачи расшифровать и изучить первопричинность патогенетического взаимодействия КРР, МС и дисфункции щитовидной железы. Это злокачественная триада, разорвав которую, мы приблизимся к новым горизонтам и стратегиям борьбы с раком. Нам видится, что включение обоснованной коррекции уровня гормонов щитовидной железы с помощью гормонзаместительной терапии препаратами тироксина и борьбы с компонентами МС у больных КРР может способствовать улучшению качества ранней диагностики рака и результатов лечения посредством увеличения продолжительности жизни.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Díez J.J., Cabrera L., Iglesias P., Benavent M., Argüello G., López G., Parralejo A. et al. Prevalence of cancer in patients with hypothyroidism: analysis using big data tools. *Endocrinol. Diabetes Nutr. (Engl. Ed.)*. 2023;70 Suppl. 3:50–58. DOI: 10.1016/j.endien.2023.08.004.
2. Fahed G., Aoun L., Bou Zerdan M., Allam S., Bou Zerdan M., Bouferra Y. et al. Metabolic syndrome: updates on pathophysiology and management in 2021. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(2):786. DOI: 10.3390/ijms23020786.
3. Krashin E., Piekielko-Witkowska A., Ellis M., Ashur-Fabian O. Thyroid hormones and cancer: a comprehensive review of pre-clinical and clinical studies. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2019;10:59. DOI: 10.3389/fendo.2019.00059.
4. Verma D.P., Chaudhary S.C., Singh A., Sawlani K.K., Gupta K.K., Usman K. et al. Hypothyroidism in metabolic syndrome. *Ann. Afr. Med.* 2024;23(4):717–722. DOI: 10.4103/aam.aam_25_24.
5. Alwan H., Ribero V.A., Efthimiou O., Del Giovane C., Rodondi N., Duntas L. A systematic review and meta-analysis investigating the relationship between metabolic syndrome and the incidence of thyroid diseases. *Endocrine*. 2024;84(2):320–327. DOI: 10.1007/s12020-023-03503-7.
6. Shinkov A., Borissova A.M., Kovatcheva R., Atanassova I., Vlahov J., Dakovska L. The prevalence of the metabolic syndrome increases through the quartiles of thyroid stimulating hormone in a population-based sample of euthyroid subjects. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* 2014;58(9):926–932. DOI: 10.1590/0004-2730000003538.
7. Alsulami S.S., Baig M., Albeladi A.H., Alyoubi S.B., Alsulbaie S.A., Albeladi S.A. et al. Correlation between subclinical hypothyroidism and metabolic syndrome: a retrospective study. *Saudi J. Med. Med. Sci.* 2023;11(3):250–256. DOI: 10.4103/sjmms.sjmms_225_22.
8. Luboshitzky R., Aviv A., Herer P., Lavie L. Risk factors for cardiovascular disease in women with subclinical hypothyroidism. *Thyroid*. 2002;12(5):421–425. DOI: 10.1089/105072502760043512.
9. Kek P.C., Ho S.C., Khoo D.H. Subclinical thyroid disease. *Singapore Med. J.* 2003;4(11):595–600.
10. Razvi S., Ingole L., Keeka G., Oates C., McMillan C., Weaver J.U. The beneficial effect of L-thyroxine on cardiovascular risk factors, endothelial function, and quality of life in subclinical hypothyroidism: randomized, crossover trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007;92(5):1715–1723. DOI: 10.1210/jc.2006-1869.
11. Scherübl H. Metabolisches syndrom und krebsrisiko [Metabolic syndrome and cancer risk]. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 2022;147(16):1068–1077. DOI: 10.1055/a-1868-9164.
12. Park J.H., Choi M., Kim J.H., Kim J., Han K., Kim B et al. Metabolic Syndrome and the Risk of Thyroid Cancer: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Thyroid*. 2020;30(10):1496–1504. DOI: 10.1089/thy.2019.0699.
13. Seebacher V., Hofstetter G., Polterauer S., Reinthaller A., Grimm C., Schwameis R. et al. Does thyroid-stimulating hormone influence the prognosis of patients with endometrial cancer? A multicentre trial. *Br. J. Cancer*. 2013;109(1):215–218. DOI: 10.1038/bjc.2013.282.
14. Liu Z., Lin C., Suo C., Zhao R., Jin L., Zhang T. et al. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and the risk of 24 specific cancers. *Metabolism*. 2022;127:154955. DOI: 10.1016/j.metabol.2021.154955.
15. Van Tienhoven-Wind L.J., Dullaart R.P. Low-normal thyroid function and novel cardiometabolic biomarkers. *Nutrients*. 2015;7(2):1352–1377. DOI: 10.3390/nu7021352.
16. Bano A., Chaker L., Plompene E.P., Hofman A., Dehghan A., Franco O.H. et al. Thyroid Function and the Risk of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: The Rotterdam Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016;101(8):3204–3211. DOI: 10.1210/jc.2016-1300.
17. Tao Y., Gu H., Wu J., Sui J. Thyroid function is associated with non-alcoholic fatty liver disease in euthyroid subjects. *Endocr. Res.* 2015;40(2):74–78. DOI: 10.3109/07435800.2014.952014.
18. Van den Berg E.H., van Tienhoven-Wind L.J., Amini M., Schreuder T.C., Faber K.N., Blokzijl H. et al. Higher free triiodothyronine is associated with non-alcoholic fatty liver disease in euthyroid subjects: the Lifelines Cohort Study. *Metabolism*. 2017;67:62–71. DOI: 10.1016/j.metabol.2016.11.002.
19. Biondi B. Subclinical hypothyroidism in patients with obesity and metabolic syndrome: A Narrative Review. *Nutrients*. 2023;16(1):87. DOI: 10.3390/nu16010087.
20. Zhong L., Liu S., Yang Y., Xie T., Liu J., Zhao H. et al. Metabolic syndrome and risk of subclinical hypothyroidism: a systematic review and meta-analysis. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2024;15:1399236. DOI: 10.3389/fendo.2024.1399236.
21. Petito G., Cioffi F., Magnacca N., de Lange P., Senese R., Lanni A. Adipose tissue remodeling in obesity: an overview of the actions of thyroid hormones and their derivatives. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023;16(4):572. DOI: 10.3390/ph16040572.
22. Gómez-Izquierdo J., Filion K.B., Boivin J.F., Azoulay L., Pollak M., Yu O.H.Y. Subclinical hypothyroidism and the risk of cancer incidence and cancer mortality: a systematic review. *BMC Endocr. Disord.* 2020;20(1):83. DOI: 10.1186/s12902-020-00566-9.
23. Gagliardi F., Baldini E., Lori E., Cardarelli S., Pironi D., Lauro A. et al. Insights on the Association between thyroid diseases and colorectal cancer. *J. Clin. Med.* 2023;12(6):2234. DOI: 10.3390/jcm12062234.
24. Schiera G., Di Liegro C.M., Di Liegro I. Involvement of thyroid hormones in brain development and cancer. *Cancers (Basel)*. 2021;13(11):2693. DOI: 10.3390/cancers13112693.
25. Moon S.Y., Son M., Cho J.H., Kim H.I., Han J.M., Bae J.C. et al. Association between metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and thyroid cancer. *Thyroid*. 2025;35(1):79–86. DOI: 10.1089/thy.2024.0522.
26. L'Heureux A., Wieland D.R., Weng C.H., Chen Y.H., Lin C.H., Lin T.H. et al. Association between thyroid disorders and colorectal cancer risk in adult patients in taiwan. *JAMA Netw Open*. 2019;2(5):e193755. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2019.3755.
27. Gauthier B.R., Sola-García A., Cáliz-Molina M.Á., Lorenzo P.I., Cobo-Vuilleumier N., Capilla-González V. et al. Thyroid hormones in diabetes, cancer, and aging. *Aging Cell*. 2020;19(11):e13260. DOI: 10.1111/acel.13260.

28. Williams C., DiLeo A., Niv Y., Gustafsson J.Å. Estrogen receptor beta as target for colorectal cancer prevention. *Cancer Lett.* 2016;372(1):48–56. DOI: 10.1016/j.canlet.2015.12.009.
29. Boursi B., Haynes K., Mamani R., Yang Y.X. Thyroid dysfunction, thyroid hormone replacement and colorectal cancer risk. *J. Natl. Cancer Inst.* 2015;107(6):djv084. DOI: 10.1093/jnci/djv084.
30. Wang Y., Zhou R., Wang J. Relationship between hypothyroidism and endometrial cancer. *Aging Dis.* 2019;10(1):190–196. DOI: 10.14336/AD.2018.0224.
31. Deliogiorgi M.V., Trafalis D.T. 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.
32. Schmohl K.A., Han Y., Tutter M., Schwenk N., Sarker R.S.J., Steiger K. et al. Integrin $\alpha\beta 3$ -dependent thyroid hormone effects on tumour proliferation and vascularization. *Endocr. Relat. Cancer.* 2020;27(12):685–697. DOI: 10.1530/erc-20-0353.
33. Lasa M., Contreras-Jurado C. Thyroid hormones act as modulators of inflammation through their nuclear receptors. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2022;13:937099. DOI: 10.3389/fendo.2022.937099.
34. Schmohl K.A., Mueller A.M., Dohmann M., Spellerberg R., Urnauer S., Schwenk N. et al. Integrin $\alpha\beta 3$ -mediated effects of thyroid hormones on mesenchymal stem cells in tumor angiogenesis. *Thyroid.* 2019;29(12):1843–1857. DOI: 10.1089/thy.2019.0413.
35. Hercberg A., Lin H.-Y., Mousa S.A., Davis P.J. (Thyroid) hormonal regulation of breast cancer cells. *Front. Endocrinol.* 2023;13:1109555. DOI: 10.3389/fendo.2022.1109555.
36. Kennelly R., Kavanagh D.O., Hogan A.M., Winter D.C. Oestrogen and the colon: potential mechanisms for cancer prevention. *Lancet Oncol.* 2008;9(4):385–391. DOI: 10.1016/S1470-2045(08)70100-1.
37. Konstantopoulos P.A., Kominea A., Vandoros G., Sykiotis G.P., Andricopoulos P., Varaklis I. et al. Oestrogen receptor beta (ERbeta) is abundantly expressed in normal colonic mucosa, but declines in colon adenocarcinoma paralleling the tumour's dedifferentiation. *Eur. J. Cancer.* 2003;39(9):1251–1258. DOI: 10.1016/s0959-8049(03)00239-9.
38. Rennert G., Rennert H.S., Pinchev M. et al. A case-control study of levothyroxine and the risk of colorectal cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 2010;102(8):568–572. DOI: 10.1093/jnci/djq042.
39. Rostkowska O., Spychaliski P., Dobrzycka M., Wilczyński M., Kaciński A.J., Obołończyk Ł. et al. Effects of thyroid hormone imbalance on colorectal cancer carcinogenesis and risk – a systematic review. *Endokrynol. Pol.* 2019;70(2):190–197. DOI: 10.5603/EP.a2019.0007.
40. Davis P.J., Ashur-Fabian O., Incerpi S., Mousa S.A. Editorial: non-genomic actions of thyroid hormones in cancer. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2019;10:847. DOI: 10.3389/fendo.2019.00847.
41. Revilla G., Cedó L., Tondo M., Moral A., Pérez J.I., Corcón R. et al. LDL, HDL and endocrine-related cancer: From pathogenic mechanisms to therapies. *Semin. Cancer Biol.* 2021;73:134–157. DOI: 10.1016/j.semancer.2020.11.012.
42. Du Q., Zheng Z., Wang Y., Yang L., Zhou Z. Genetically predicted thyroid function and risk of colorectal cancer: a bidirectional Mendelian randomization study. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2023;149(15):14015–14024. DOI: 10.1007/s00432-023-05233-9.

Вклад авторов

Муравьев С.Ю. – концепция, дизайн и руководство исследованием, проверка критически важного интеллектуального содержания, написание текста статьи, окончательное утверждение рукописи для публикации. Тарабрин Е.А., Тарасова И.А. – анализ и обработка данных, проверка критически важного интеллектуального содержания. Сидорова В.А. – анализ и статистическая обработка данных, написание текста статьи. Разумовский В.С., Эбрахимнежад М., Яйлаханян А.К., Коносевич Д.О. – написание текста статьи, редактирование рукописи. Фабрика А.П. – анализ и статистическая обработка данных. Николаев А.М. – проверка критически важного интеллектуального содержания.

Информация об авторах

Муравьев Сергей Юрьевич – д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры госпитальной хирургии № 2, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), г. Москва, muravev_s_yu@staff.sechenov.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1493-0351>

Тарабрин Евгений Александрович – д-р мед. наук, зав. кафедрой госпитальной хирургии № 2, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), г. Москва, tarabrin_e_a@staff.sechenov.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1847-711X>

Сидорова Валерия Андреевна – студентка, Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), г. Москва, sidorova_v_a@student.sechenov.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6322-2677>

Разумовский Вадим Сергеевич – ассистент, кафедра госпитальной хирургии № 2, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), г. Москва, razumovskiy_v_s@staff.sechenov.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7802-4588>

Фабрика Андрей Павлович – ассистент, кафедра госпитальной хирургии № 2, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), г. Москва, fabrika_a_p@staff.sechenov.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8177-1170>

Эбрахимнежад Мехршад – студент, Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), г. Москва, mehrshad.ebrahimnejad@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0007-4959-8970>

Николаев Андрей Михайлович – канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной хирургии № 2, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), г. Москва, nikolaev_a_m@staff.sechenov.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3718-9957>

Тарасова Ирина Александровна – канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной хирургии № 2, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), г. Москва, tarasova_i_a@staff.sechenov.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9344-7351>

Яйлаханян Айказ Каренович – студент, Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), г. Москва, yaylakhanyanak@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0003-2699-0073>

Коносевич Дарья Олеговна – студентка, Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), г. Москва, kono03.dar@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0004-3964-6519>

✉) **Муравьев Сергей Юрьевич**, muravev_s_yu@staff.sechenov.ru

Поступила в редакцию 28.12.2024;
одобрена после рецензирования 13.05.2025;
принята к публикации 29.05.2025