



Оригинальная статья

CC BY 4.0

УДК 616-006.03+ 616.43
<https://doi.org/10.56871/RBR.2026.71.27.001>

Выживаемость лабораторных животных с перевиваемой асцитной гепатомой Зайделя при измененном тиреоидном статусе

Альбина Александровна Кондратенко^{1,2}, Наталья Дмитриевна Прохорова², Станислав Юрьевич Пудов², Павел Алексеевич Слизов², Владимир Михайлович Рябов³, Ирина Владимировна Гужова³, Борис Александрович Маргулис³, Руслан Иванович Глушаков^{1,2,4}

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская ул., д. 2, Российская Федерация

² Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, 194044, ул. Академика Лебедева, д. 6, Российская Федерация

³ Институт цитологии Российской академии наук, 194064, г. Санкт-Петербург, Тихорецкий пр., д. 4, Российская Федерация

⁴ Институт экспериментальной медицины, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12, Российская Федерация

Для цитирования: Кондратенко А.А., Прохорова Н.Д., Пудов С.Ю., Слизов П.А., Рябов В.М., Гужова И.В., Маргулис Б.А., Глушаков Р.И. Выживаемость лабораторных животных с перевиваемой асцитной гепатомой Зайделя при измененном тиреоидном статусе. *Российские биомедицинские исследования*. 2026;11(2):7–15. <https://doi.org/10.56871/RBR.2026.71.27.001>.

Поступила: 27.11.2025

Одобрена: 11.03.2026

Принята к печати: 30.05.2026

Автор

для корреспонденции:

Руслан Иванович

Глушаков.

E-mail:

[glushakoffruslan@](mailto:glushakoffruslan@yandex.ru)

[yandex.ru](mailto:glushakoffruslan@yandex.ru)

Резюме. Введение. Негеномные эффекты тиреоидных гормонов, реализуемые через мембранный рецептор — интегрин $\alpha_v\beta_3$ (CD51/CD61), приводят к активации клеточной пролиферации и ангиогенеза. Накопленные научные данные демонстрируют, что избыточные концентрации йодотиронинов ускоряют «естественную историю развития опухоли», однако для лимфопролиферативных заболеваний и гепатоцеллюлярного рака, напротив, гипотиреоз является фактором риска неблагоприятного течения опухолевого процесса. **Цель** — изучить влияние медикаментозно индуцированного гипо- и гипертиреоза на выживаемость лабораторных животных с перевиваемой асцитной гепатомой Зайделя. **Материалы и методы.** Выполнены экспериментальные наблюдения, оценивающие влияние системного медикаментозно измененного тиреоидного статуса на течение асцитной гепатомы Зайделя у крыс-самцов. Медикаментозно индуцированный гипо- и гипертиреоз моделировали путем перорального введения пропилтиоурацила и L-тироксина в дозе 100 мкг и 0,5 мг на 100 г массы лабораторного животного соответственно. В качестве препарата сравнения использовали цисплатин в виде однократного введения в дозе 2,0 мг на 100 г массы лабораторного животного. **Результаты.** При анализе выживаемости было установлено, что при введении цисплатина продолжительность жизни лабораторных животных увеличивалась на 32,1%, при гипо- и гипертиреозе, наоборот, продолжительность жизни снижалась на 4,8 и 10,7% соответственно. Медианы выживаемости при нормотиреозе составили 8,0 (7,41–8,59) суток, при введении цисплатина — 9,0 (8,78–10,2) суток, при гипо- и гипертиреозе — 6,0 (5,75–6,92) и 6,0 (5,33–6,67) суток соответственно. Статистически значимых различий между группами гипо- и гипертиреоза не выявлено ($p=0,304$). **Выводы.** Медикаментозно индуцированный гипо- и гипертиреоз приводит к снижению выживаемости лабораторных животных с асцитной гепатомой Зайделя в сравнении с группой условного нормотиреоза.

Ключевые слова: гепатома Зайделя, гормоны щитовидной железы, гипертиреоз, гипотиреоз, цисплатин

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

© Коллектив авторов, 2026



Original article

<https://doi.org/10.56871/RBR.2026.71.27.001>

Survival rate of hyperthyroid and hypothyroid rats with transplantable ascitic Zajdela's hepatoma

Albina A. Kondratenko^{1,2}, Natalya D. Prokhorova¹, Stanislav Yu. Pudov², Pavel A. Slizhov², Vladimir M. Ryabov³, Irina V. Guzhova³, Boris A. Margulis³, Ruslan I. Glushakov^{1,2,4}

¹ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, 2 Litovskaya st., Saint Petersburg, 194100, Russian Federation

² Kirov Military Medical Academy, 6 Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russian Federation

³ Institute of Cytology of the Russian Academy of Sciences, 4 Tikhoretsky ave., Saint Petersburg, 194064, Russian Federation

⁴ Institute of Experimental Medicine, 12 Akademika Pavlova str., Saint Petersburg, 197022, Russian Federation

For citation: Kondratenko A.A., Prokhorova N.D., Pudov S.Yu., Slizhov P.A., Ryabov V.M., Guzhova I.V., Margulis B.A., Glushakov R.I. Survival rate of hyperthyroid and hypothyroid rats with transplantable ascitic Zaidel's hepatoma. *Russian Biomedical Research*. 2026;11(2):7–15. (In Russ.). <https://doi.org/10.56871/RBR.2026.71.27.001>.

Received: 27.11.2025

Revised: 11.03.2026

Accepted: 30.05.2026

Corresponding author:

Ruslan I. Glushakov.

E-mail:

glushakoffruslan@
yandex.ru

Abstract. Introduction. The nongenomic actions of thyroid hormone begin at receptors in the plasma membrane, mitochondria or cytoplasm. Nongenomic actions initiated at the plasma membrane by thyroid hormone via integrin $\alpha_v\beta_3$ can induce gene expression that affects angiogenesis and cell proliferation, therefore, both nongenomic and genomic effects can overlap in the nucleus. Scientific data demonstrate that excess concentrations of thyroid hormone are factors accelerating the natural history of cancer development. On the contrary, hypothyroidism for lymphoproliferative diseases and hepatocellular cancer is a risk factor for cancer progression. **Aim.** In the present study, the effect of drug-induced hypo- and hyperthyroidism was evaluated on the survival rate of rats with transplantable Seidel's ascites hepatoma. **Materials and methods.** This study examined the effect of hyper- and hypothyroidism on the survival of Seidel's ascites hepatoma bearing rats. Hepatoma cells were implanted intraperitoneally in male rats (n=48). Hypo- and hyperthyroidism was induced by oral administration of propylthiouracil (PTU) and L-thyroxine (T_4) 1.0 and 5.0 mg/kg body weight daily, respectively. Comparison group (n=12) were treated with cisplatin intraperitoneally one-time of 20,0 mg/kg body weight. **Results.** Survival analysis showed that cisplatin administration increased the life expectancy of laboratory animals by 32.1%, while hypo- and hyperthyroidism decreased the life expectancy by 4.8 and 10.7%, respectively. The median survival time of the euthyroid group was 8.0 (7.41–8.59) days, median survival time of the comparison group was 9.0 (8.78–10.2) days. Median survival time of the hypo- and hyperthyroid groups were 6.0 (5.75–6.92) and 6.0 (5.33–6.67) days, respectively ($p=0.304$). **Conclusions.** PTU-induced hypothyroidism and T_4 -induced hyperthyroidism leads to a decrease in the survival rate of laboratory animals with transplantable Seidel's ascites hepatoma compared to the euthyroid group.

Keywords: Zajdela's (Seidel's) hepatoma, thyroid hormones, hyperthyroidism, hypothyroidism, cisplatin

© 2026 by the authors

Funding. This study was not supported by any external sources of funding.



ВВЕДЕНИЕ

Тиреоидные гормоны (ТГ) преимущественно за счет негеномных эффектов, реализуемых через мембранный рецептор — интегрин $\alpha_v\beta_3$ (CD51/CD61), являются регуляторами клеточной пролиферации и тканевого ангиогенеза как для неизменных, так и для трансформированных клеток [1]. Накопленные знания, экспериментальные, клинические и эпидемиологические данные демонстрируют, что измененный тиреоидный статус влияет на риск возникновения и агрессивность течения злокачественных новообразований (ЗНО), при этом гипертиреоз, в том числе субклинический, выступает неблагоприятным фактором риска течения опухолей различных топических локализаций [2, 3]. Однако эпидемиологические исследования показывают, что лимфопролиферативные заболевания, гемобласты, а из солидных ЗНО только гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) не попадают в данную концепцию: гипотиреоз для указанных групп патологий является неблагоприятным фактором риска, при этом данные о влиянии тиреоидного статуса на клиническое течение этих заболеваний крайне ограниченные [4, 5].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для расширения представлений об эффектах ТГ на трансформированные клетки печени целью нашего исследования было изучение медикаментозно измененного тиреоидного статуса на течение перевиваемой асцитной гепатомы Зайдела.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Общий дизайн экспериментального исследования. Выполнены экспериментальные наблюдения, оценивающие влияние системного медикаментозно измененного тиреоидного статуса на течение перевиваемой асцитной гепатомы Зайдела (АГЗ). Эксперимент проводили на белых нелинейных крысах-самцах (n=48) массой 218–244 г (n=48), полученных из ФГУП «Питомник лабораторных животных “Рапполово”» (п. Рапполово, Ленинградская область, РФ). Медикаментозно индуцированный гипо- и гипертиреоз моделировали путем перорального введения тиреостатиков пропилтиоурацила (ПТУ) и L-тироксина соответственно. В качестве препарата сравнения использовали алкилирующий цитостатик — цисплатин. Оценивали общую выживаемость лабораторных животных (табл. 1).

Таблица 1

Характеристика исследуемых групп лабораторных животных

Table 1

Characteristics of the studied groups of laboratory animals

Группа Group	Название группы Group name	Количество лабораторных животных Number of laboratory animals	Описание группы Group Description	Описание метода Method description	Кратность введения Introductory rate
I	Системный гипотиреоз Systemic hypothyroidism	12	Индукция медикаментозного гипертиреоза Induction of drug-induced hyperthyroidism	Пероральное введение L-тироксина 100±5,0 мкг/100 г Oral intake of L-thyroxine 100±5.0 µg/100 g	1 раз в сутки со дня инокуляции опухолевых клеток 1 time per day from the day of tumour cell inoculation
II	Контрольная группа Reference group	12	Контрольная группа Reference group	Индифферентный желатиновый гель Indifferent gelatine gel	1 раз в сутки со дня инокуляции опухолевых клеток 1 time per day from the day of tumour cell inoculation
III	Системный гипертиреоз Systemic hyperthyroidism	12	Индукция лекарственного гипертиреоза Induction of drug-induced hyperthyroidism	Пероральное введение пропилтиоурацила 0,5±0,05 мг/100 г Oral intake of propylthiouracil (PTU) 0.5±0.05 mg/100 g	1 раз в сутки со дня инокуляции опухолевых клеток 1 time per day from the day of tumour cell inoculation
IV	Группа сравнения Comparative group	12	Введение цитостатика Cytostatic injection	Внутрибрюшинное введение 2,0 мг/100 г Intraperitoneal injection 2.0 mg/100g	Однократное через 24 часа после инокуляции опухолевых клеток Once 24 hours after inoculation of tumour cells

Таблица авторов данной статьи
Table by the authors of this article



Содержание животных, формирование опытных групп и рандомизация. После получения из питомника крыс содержали в карантине, длительность которого составляла не менее 14 суток. В течение карантина проводили осмотр каждого животного (поведение и общее состояние) дважды в день (в утренние и вечерние часы). Лабораторных животных с подозрением на любое заболевание и/или имеющих изменения в поведении исключали из исследования в течение карантина.

Лабораторных животных содержали в стандартных условиях вивария по 3–4 однополые особи в группе, при этом каждая группа имела доступ к воде и пище *ad libitum*. Лабораторные животные после карантина и инокуляции клеток гепатомы были разделены с помощью генератора случайных чисел на четыре равных группы по 12 особей в каждой.

Получение и перевивка опухолевых клеток. Культура клеток асцитной гепатомы Зайдела, первоначально полученной у крыс воздействием 4-диметиламиноазобензола и спонтанно образующей асцитическую опухоль в процессе роста и прогрессирования [6], была предоставлена ФГБУ «Институт цитологии Российской академии наук» (г. Санкт-Петербург) из криобанка клеточных культур. При транспортировании и хранении клеточной культуры соблюдали температурный режим в диапазоне -70°C ... -90°C . Клетки асцитной гепатомы Зайдела при подготовке каждого эксперимента для их активации переносили четырем лабораторным животным, после чего от каждой крысы забирали асцитическую жидкость (после предварительного пассажа). Опухолевые клетки под-

считывали в камере Горяева. Разведение суспензии перед внутрибрюшинным введением выполняли до концентрации $1,0 \times 10^8$ клеток/0,5 мл.

Фармакологические субстанции. В исследовании использовали субстанции L-тироксина и ПТУ (табл. 2), которые вводили перорально с помощью атравматичного зонда в 2,0 мл индифферентного желатинового геля. Контрольная группа и группа сравнения с целью равнозначного стрессирования также получали пероральное введение индифферентного геля.

Статистическая обработка данных. С целью сравнительной оценки продолжительности жизни лабораторных животных в зависимости от характера распределения анализируемого признака использовали его среднее или медианные значения с расчетом стандартной ошибки среднего и с границами 95% доверительного интервала. Влияние медикаментозно измененного тиреоидного статуса на процесс прогрессирования асцитной гепатомы Зайдела оценивали на основании изменения продолжительности жизни лабораторных животных по средним (или медианным) значениям с расчетом увеличения (уменьшения) продолжительности жизни (в %). Процедуру сравнения признака между группами проводили в зависимости от распределения признака. Статистический анализ полученных показателей выживаемости крыс выполняли с применением критерия Лиллиефорса, а также путем построения кривых выживаемости по методу Каплана–Мейера. Стандартную ошибку выживаемости лабораторных животных определяли с помощью формулы Гринвуда, а кривые выживаемости анализи-

Таблица 2

Фармакологические субстанции, используемые в исследовании

Table 2

Pharmacological substances used in the study

Наименование субстанции Substance preferred Name	Международное непатентованное наименование International nonproprietary name	Фирма-производитель Manufacturer's company	Страна-производитель Country of manufacture
L-тироксин L-thyroxine	2-Амино-3-[4-(4-гидрокси-3,5-дйодфенокси)-3,5-дйодфенил] пропионовая кислота 2-Amino-3-[4-(4-hydroxy-3,5-diiodophenoxy)-3,5-diiodophenyl] propionic acid	Республиканское унитарное предприятие «Белмедпрепараты» Republican Unitary Enterprise "Belmedpreparaty"	Республика Беларусь Republic of Belarus
Пропилтиоурацил Propylthiouracil	2,3-Дигидро-6-пропил-2-тиоксо-4(1H)-пиримидинон 2,3-Dihydro-6-propyl-2-thioxo-4(1H)-pyrimidinone	Wuhan Hezhong Bio-Chemical Manufacture Co., Ltd	Китайская Народная Республика People's Republic of China
Цисплатин Cisplatin	Цис-диамминдихлороплатина хлорид Cis-diamminedichloroplatinum chloride	АО «Фармасинтез-Норд» JSC "Pharmasintez-Nord"	Российская Федерация Russian Federation

Таблица авторов данной статьи
Table by the authors of this article



ровали по трем критериям: Мантела–Кокса, Гехана–Бреслоу–Уилкоксона и Тарона–Вэра. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Этические правила и нормы. Научная работа проведена в соответствии с этическими принципами, установленными Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (принятой в Страсбурге 18.03.1986 г. и подтвержденной в Страсбурге 15.06.2006 г.), и одобрена Локальным этическим комитетом Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова (протокол № 18 от 17.12.2024 г.)

РЕЗУЛЬТАТЫ

Путем анализа выживаемости лабораторных животных при сравнении медианных и средних значений было установлено, что введение цисплатина приводило к увеличению продолжительности жизни лабораторных животных в сравнении с интактным контролем: 9,0 (95% ДИ 8,78–10,2) суток vs 8,0 (95% ДИ 7,41–8,59) суток ($p=0,041$). Кроме того, при измененном тиреоидном статусе, как в случае гипо-, так и гипертиреоза, снижалась кумулятивная выживаемость лабораторных животных в сравнении и с интактным контролем, и с введением цитостатика (табл. 3).

Таблица 3

Сравнительная характеристика выживаемости лабораторных животных в экспериментальных группах

Table 3

Comparative characteristics of the survival rate of laboratory animals in experimental groups					
Показатели Indicators	I+II+III	I	II	III	IV
Группа Group	Группы без введения цитостатика Groups without administration of cytostatics	Экспериментальная группа Experimental group	Контрольная группа Reference group	Экспериментальная группа Experimental group	Группа сравнения Comparative group
Тиреоидный статус Thyroid status		Системный гипотиреоз Systemic hypothyroidism	Условный эутиреоз Conditional euthyroidism	Системный гипертиреоз Systemic hyperthyroidism	Условный эутиреоз Conditional euthyroidism
Вводимые субстанции Administer the substance		Пропилтиоурацил Propylthiouracil	Индифферентный гель Indifferent gel	L-тироксин L-thyroxine	Цисплатин Cisplatin
Медианные значения Median values					
Медиана, сутки Median, days	7,0	6,0	8,0	6,0	9,0
Границы 95% ДИ Boundaries 95% CI	6,4–7,6	5,75–6,92	7,41–8,59	5,33–6,67	8,78–10,2
Стандартная ошибка средней Standard error of the mean	0,31	0,29	0,3	0,34	0,31
Средние значения Average values					
Среднее значение, сутки Mean value, days	7,0	6,75	7,09	6,33	9,36
Границы 95% ДИ Boundaries 95% CI	6,57–7,43	6,2–7,3	7,07–8,76	5,83–6,84	8,87–9,98
Стандартная ошибка средней Standard error of the mean	0,22	0,28	0,43	0,26	0,37
Изменение продолжительности жизни Change in life expectancy					
Увеличение продолжительности жизни, % Increase in life expectancy, %	–	–4,8	–	–10,7	+32,1

Таблица авторов данной статьи
Table by the authors of this article

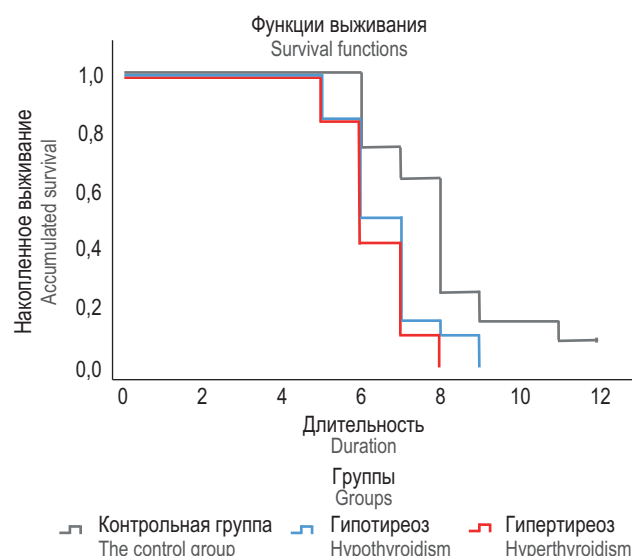


Рис. 1. Данные выживаемости лабораторных животных, различающихся по тиреоидному статусу (рисунок авторов данной статьи)

Fig. 1. Survival data of laboratory animals differing in thyroid status (figure by the authors of this article)

При сравнении изменений продолжительности жизни было установлено, что введение цисплатина приводило к среднему увеличению продолжительности жизни на 32%, в то время как в группах с измененным тиреоидным статусом отмечалось снижение продолжительности жизни: на 4,8% при гипотиреозе и на 10,7% при гипертиреозе.

При анализе кумулятивной выживаемости (рис. 1) в группах лабораторных животных, различающихся по тиреоидному статусу (I–III группы), было определено, что лекарственно индуцированный как гипо-, так и гипертиреоз вызывал снижение выживаемости лабораторных животных. Однако в сравнении с условно нормотиреоидной (контрольной группой) при гипертиреозе снижение накопительной выживаемости было более выражено ($p=0,008$), чем при гипотиреозе ($p=0,045$). Статистически значимых различий между группами с индуцированным гипо- и гипертиреозом не выявлено (табл. 4). Выживаемость во всех группах была статистически значимо снижена по сравнению с группой цисплатина.

Таблица 4

Показатели статистического сравнения медианных (средних) значений статистического сравнения

Table 4

Indicators of statistical comparison of median (mean) values of statistical comparison time

Сравниваемые группы Comparable groups	χ^2	Критерий статистической значимости (p) Statistical significance criteria (p)
Критерий Мантела–Кокса Mantel–Cox test		
I (гипотиреоидная) vs II (контрольная) I (hypothyroid) vs II (reference)	4,811	0,028
III (гипертиреоидная) vs II (контрольная) III (hyperthyroid) vs II (reference)	8,561	0,003
I (гипотиреоидная) vs III (гипертиреоидная) I (hypothyroid) vs III (hyperthyroid)	1,057	0,304
Критерий Гехана–Бреслоу–Уилкоксона Gehan–Breslow–Wilcoxon test		
I (гипотиреоидная) vs II (контрольная) I (hypothyroid) vs II (reference)	4,016	0,045
III (гипертиреоидная) vs II (контрольная) III (hyperthyroid) vs II (reference)	7,109	0,008
I (гипотиреоидная) vs III (гипертиреоидная) I (hypothyroid) vs III (hyperthyroid)	0,808	0,369
Критерий Тарона–Вэра Taron–Wahr test		
I (гипотиреоидная) vs II (контрольная) I (hypothyroid) vs II (reference)	4,482	0,034
III (гипертиреоидная) vs II (контрольная) III (hyperthyroid) vs II (reference)	7,888	0,005
I (гипотиреоидная) vs III (гипертиреоидная) I (hypothyroid) vs III (hyperthyroid)	0,891	0,345

Таблица авторов данной статьи
Table by the authors of this article



ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Ранее полученные экспериментальные данные демонстрируют роль индуцированного гипотиреоза в замедлении «естественной истории» развития (роста) опухоли. Данная концепция была апробирована на малокурабельных пациентах с мультиформной глиобластомой и в качестве паллиативного лечения ЗНО различных топических локализаций, при этом достигнуто троекратное увеличение продолжительности общей выживаемости пациентов с мультиформной глиобластомой и увеличение выживаемости паллиативных пациентов [7].

В отношении как ГЦР, так и гепатоподобных экспериментальных новообразований имеются определенные контраргументы. Индукция гипотиреоза задерживает прогрессирование экспериментальных опухолей гепатомы Морриса, имплантированных самкам крыс Буффало [8]. Гипотиреоз, индуцированный в течение двух недель после имплантации опухоли, не только снижал скорость роста локализованных опухолей, но и уменьшал количество метастазов в легких и увеличил выживание лабораторных животных. Однако на модели перевиваемого ГЦР крыс измененный гипертиреоз положительно влиял на выживаемость лабораторных животных. Впоследствии С. Frau и соавт. [4] выявили, что в этой ГЦР снижается экспрессия ядерных рецепторов $TR\alpha_1$ и $TR\beta_1$, данные по экспрессии интегрин $\alpha_v\beta_3$ отсутствуют. Позже было обнаружено, что снижение экспрессии $TR\beta_1$ коррелировало с высокой пролиферативной активностью клеток ГЦР в культурах клеток лабораторных животных и биоптатах ГЦР человека. Экспрессия $TR\beta_1$ также снижалась в образцах тканей человека с ГЦК [9]. В итоге было установлено, что воздействие ТГ вызывало увеличение экспрессии $TR\beta$, и это клинически приводило к увеличению чувствительности клеток опухоли к проапоптотическим сигналам.

Однако эпидемиологические данные демонстрируют, что гипотиреоз увеличивает риск возникновения ГЦР [3, 10]. С учетом роли вирусных агентов в этиологии ГЦР можно предположить, что иммуномодулирующие эффекты ТГ, заключающиеся в увеличении экспрессии уровней тканеспецифических провоспалительных генов в соматических клетках [11], увеличении ответа на воздействие гамма-интерферона, возможно, способствуют снижению скорости горизонтального распространения вируса при гипертиреозе [9, 12]. Полученные нами данные демонстрируют, что медикаментозно измененный тиреоидный статус (как гипо-, так и гипертиреоз) не увеличивает выживаемости лабораторных животных с перевиваемой асцитной гепатомы Зайдела, что, возможно, требует последующего изучения уровней экспрессии рецепто-

ров ТГ и интегрин в динамике ответа на воздействие йодотиронинов.

ВЫВОД

Медикаментозно индуцированный гипо- и гипертиреоз приводит к снижению кумулятивной выживаемости лабораторных животных с асцитной гепатомы Зайдела в сравнении с группой условного нормотиреоза.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. А.А. Кондратенко, С.Ю. Пудов, П.А. Слизов — введение фармакологических субстанций, наблюдение за лабораторными животными и контроль их выживаемости; В.М. Рябов, И.В. Гужова — работа с клеточной культурой гепатомы Зайдела, перевивка опухоли лабораторным животным; Н.Д. Прохорова, Б.А. Маргулис — сбор и статистическая обработка данных; Н.Д. Прохорова, Р.И. Глушаков — разработка концепции, планирование эксперимента; Р.И. Глушаков — общее руководство исследованием.

Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

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

Эксперименты с животными. Работа проведена в соответствии с этическими принципами, установленными Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (принятой в Страсбурге 18.03.1986 г. и подтвержденной в Страсбурге 15.06.2006 г.), и одобрена Локальным этическим комитетом Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова (протокол № 18 от 17.12.2024 г.)

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. A.A. Kondratenko, S.Yu. Pudov, P.A. Slizhov — administration of pharmacological substances, observation of laboratory animals and control of their survival; V.M. Ryabov, I.V. Guzhova — work with cell culture, intraperitoneal cell transplantation into laboratory animals; N.D. Prokhorova, B.A. Margulis — collection and statistical processing of data; N.D. Prokhorova, R.I. Glushakov — idea of the concept, planning of the experiment; R.I. Glushakov — general management of the research.

All authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.



Competing interests. The authors declare that they have no competing interests. Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Experiments with animals. The work was carried out in accordance with the ethical principles established by the

European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes (adopted in Strasbourg on March 18, 1986 and confirmed in Strasbourg on June 15, 2006), and approved by the Local Ethics Committee of the S.M. Kirov Military Medical Academy (protocol No. 18 dated 12/17/2024).

ЛИТЕРАТУРА

1. Глушаков Р.И., Прошин С.Н., Тапильская Н.И. Частота возникновения опухоли молочной железы при индуцированном гипертиреозе в эксперименте. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2013;156(8):212–214. EDN: QNLGNF.
2. Aranda A. Thyroid hormone action by genomic and nongenomic molecular mechanisms. *Thyroid Hormones: Methods and Protocols*. New York: Springer US; 2024. P. 17–34.
3. Nekrasov M.S., Paremskiy E.V., Tapiiskaya N.I. et al. The prevalence of malignant tumours among women with a history of hyperthyroidism: St. Petersburg case-control study. *Ann Rom Soc Cell Biol*. 2021;25(4):9070–9079.
4. Frau C., Loi R., Petrelli A. et al. Local hypothyroidism favors the progression of preneoplastic lesions to hepatocellular carcinoma in rats. *Hepatology*. 2015;61(1):249–259. <https://doi.org/10.1002/hep.27399>.
5. Hassan M., Kaseb M., Li D. et al. Association between hypothyroidism and hepatocellular carcinoma: a case-control study in the United States. *Hepatology*. 2009;49(5):1563–1570. <https://doi.org/10.1002/hep.22793>.
6. Zajdela F. Experimental hepatomas; some cytological aspects. *Arch Mal Appar Dig Mal Nutr*. 1963;52:1213–1217.
7. Hercbergs A.H., Ashur-Fabian O., Garfield D. Thyroid hormones and cancer: clinical studies of hypothyroidism in oncology. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2010;17(5):432–436. <https://doi.org/10.1097/MED.0b013e32833d9710>.
8. Mishkin S.Y. Pollack R., Yalovsky M.A. et al. Inhibition of local and metastatic hepatoma growth and prolongation of survival after induction of hypothyroidism. *Cancer Res*. 1981;41(5):3040–3045.
9. Marino L., Kim A., Ni B., Celi F.S. Thyroid hormone action and liver disease, a complex interplay. *Hepatology*. 2025;81(2):651–669. <https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000551>.
10. Reddy A., Dash C., Leerapun A. et al. Hypothyroidism: a possible risk factor for liver cancer in patients with no known underlying cause of liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(1):118–123.
11. Кондратенко А.А., Прохорова Н.Д., Минченко А.А. и др. Морфофункциональное состояние печени крыс при моделировании жирового гепатоза и измененном тиреоидном статусе. *Российские биомедицинские исследования*. 2024;9(3):5–14. <https://doi.org/10.56871/RBR.2024.58.48.001>.
12. Chung I.H., Chen C.Y., Lin Y.H. et al. Thyroid hormone-mediated regulation of lipocalin 2 through the Met/FAK pathway in liver cancer. *Oncotarget*. 2015;6(17):15050–15064. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.3670>.

REFERENCES

1. Glushakov R.I., Proshin S.N., Tapiiskaya N.I. The incidence of breast tumor during experimental hyperthyroidism. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2013;156(8):212–214. (In Russ.). EDN: QNLGNF.
2. Aranda A. Thyroid hormone action by genomic and nongenomic molecular mechanisms. *Thyroid Hormones: Methods and Protocols*. New York: Springer US; 2024. P. 17–34.
3. Nekrasov M.S., Paremskiy E.V., Tapiiskaya N.I. et al. The prevalence of malignant tumours among women with a history of hyperthyroidism: St. Petersburg case-control study. *Ann Rom Soc Cell Biol*. 2021;25(4):9070–9079.
4. Frau C., Loi R., Petrelli A. et al. Local hypothyroidism favors the progression of preneoplastic lesions to hepatocellular carcinoma in rats. *Hepatology*. 2015;61(1):249–259. <https://doi.org/10.1002/hep.27399>.
5. Hassan M., Kaseb M., Li D. et al. Association between hypothyroidism and hepatocellular carcinoma: a case-control study in the United States. *Hepatology*. 2009;49(5):1563–1570. <https://doi.org/10.1002/hep.22793>.
6. Zajdela F. Experimental hepatomas; some cytological aspects. *Arch Mal Appar Dig Mal Nutr*. 1963;52:1213–1217.
7. Hercbergs A.H., Ashur-Fabian O., Garfield D. Thyroid hormones and cancer: clinical studies of hypothyroidism in oncology. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2010;17(5):432–436. <https://doi.org/10.1097/MED.0b013e32833d9710>.
8. Mishkin S.Y. Pollack R., Yalovsky M.A. et al. Inhibition of local and metastatic hepatoma growth and prolongation of survival after induction of hypothyroidism. *Cancer Res*. 1981;41(5):3040–3045.
9. Marino L., Kim A., Ni B., Celi F.S. Thyroid hormone action and liver disease, a complex interplay. *Hepatology*. 2025;81(2):651–669. <https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000551>.
10. Reddy A., Dash C., Leerapun A. et al. Hypothyroidism: a possible risk factor for liver cancer in patients with no known underlying cause of liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(1):118–123.
11. Kondratenko A.A., Prokhorova N.D., Minchenko A.A., Poloskov A.I., Dedanishvili N.S., Pyurveev S.S., Glushakov R.I. Morphofunctional state of the liver in rats with fatty hepatosis modeling and altered thyroid status. *Russian Biomedical Research*. 2024;9(3):5–14. (In Russ.). <https://doi.org/10.56871/RBR.2024.58.48.001>.
12. Chung I.H., Chen C.Y., Lin Y.H. et al. Thyroid hormone-mediated regulation of lipocalin 2 through the Met/FAK pathway in liver cancer. *Oncotarget*. 2015;6(17):15050–15064. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.3670>.



Об авторах

Альбина Александровна Кондратенко — к.б.н., ассистент, кафедра гистологии и эмбриологии им. проф. А.Г. Кнорре, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; научный сотрудник научно-исследовательского отдела (медико-биологических исследований) научно-исследовательского центра, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова. E-mail: kondraa24@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8511-5864>; SPIN: 1668-3497

Наталья Дмитриевна Прохорова — аспирант отдела (медико-биологических исследований) научно-исследовательского центра. E-mail: yfnecz510@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6485-1056>; SPIN: 8955-0112

Станислав Юрьевич Пудов — аспирант отдела (медико-биологических исследований) научно-исследовательского центра. E-mail: pudov003@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0004-5536-5549>; SPIN: 4402-0020

Павел Алексеевич Слизов — младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории (искусственных органов) научно-исследовательского отдела (медико-биологических исследований) научно-исследовательского центра. E-mail: maidel@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6885-5273>; SPIN: 3626-6262

Владимир Михайлович Рябов — младший научный сотрудник. E-mail: voldemryabov@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5908-0584>; SPIN: 6577-3333

Ирина Владимировна Гужова — д.б.н., главный научный сотрудник. E-mail: irina.guzh@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8775-7713>; SPIN: 2569-3053

Борис Александрович Маргулис — д.б.н., главный научный сотрудник. E-mail: margulis@incras.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2608-0147>

* **Руслан Иванович Глушаков** — д.м.н., доцент, профессор кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии и фармакоэкономики, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; начальник отдела (медико-биологических исследований) научно-исследовательского центра, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; заведующий физиологическим отделом имени акад. И.П. Павлова, Институт экспериментальной медицины. E-mail: glushakoffruslan@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0161-5977>; SPIN: 6860-8990

* Автор, ответственный за переписку.
Corresponding author.

Authors' info

Albina A. Kondratenko — Cand. Sci. (Biol.), Assistant Professor, Department of Histology and Embryology named after Professor A.G. Knorre, Saint Petersburg State Pediatric Medical University; Research of the Department (medical and biological research) of the Research Center of Kirov Military Medical Academy. E-mail: kondraa24@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8511-5864>; SPIN: 1668-3497

Natalia D. Prohorova — Postgraduate Student of the Department (medical and biological research) of the Research Center. E-mail: yfnecz510@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6485-1056>; SPIN: 8955-0112

Stanislav Yu. Pudov — Postgraduate Student of the Department (medical and biological research) of the Research Center. E-mail: pudov003@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0004-5536-5549>; SPIN: 4402-0020

Pavel A. Slizhov — Junior Researcher of the Research Laboratory (Artificial Organs) of the Research Department (Medical and Biological Research) of the Research Center. E-mail: maidel@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6885-5273>; SPIN: 3626-6262

Vladimir M. Ryabov — Junior Researcher. E-mail: voldemryabov@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5908-0584>; SPIN: 6577-3333

Irina V. Guzhova — Dr. Sci. (Biol.), Project Leader. E-mail: irina.guzh@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8775-7713>; SPIN: 2569-3053

Boris A. Margulis — Dr. Sci. (Biol.), Project Leader. E-mail: margulis@incras.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2608-0147>

* **Ruslan I. Glushakov** — Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Pharmacology with the Course of Clinical Pharmacology and Pharmacoeconomics, Saint Petersburg State Pediatric Medical University Ministry; Head of the Department (Medical and Biological Research) of the Research Center, Kirov Military Medical Academy; Head of the Physiological Department named after Academician I.P. Pavlov, Institute of Experimental Medicine. E-mail: glushakoffruslan@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0161-5977>; SPIN: 6860-8990