

# Интегративный подход к лечению рака молочной железы у пациенток с дисфункцией щитовидной железы: молекулярные механизмы, патофизиология и современные терапевтические стратегии

З. Х. МАХИЕВА<sup>1</sup>, \*З. А. АМБАЧКОВА<sup>2</sup>, Е. А. ВАСИЛЬЕВА<sup>2</sup>, Л. А. ГУЧИНОВА<sup>2</sup>, М. З. ТАОВ<sup>2</sup>, С. В. САГЕЕВА<sup>2</sup>, С. А. ЕМУЗОВ<sup>2</sup>, С. М. ИБРАГИМОВА<sup>2</sup>, Р. Х. ХАНЗАЕВА<sup>2</sup>, Д. Т. АБАЗОВА<sup>2</sup>, Х. Б. АЛИЕВА<sup>2</sup>, С. А. АЛИЕВА<sup>2</sup>, Э. А. ЭТУЕВ<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова, Москва, Россия

<sup>2</sup> Кабардино-Балкарский Государственный Университет им. Х. М. Бербекова, Нальчик, Россия

## Резюме

Рак молочной железы (РМЖ) остаётся ведущей причиной смертности от рака среди женщин во всем мире. Накопленные данные указывают на сложную взаимосвязь между дисфункциями щитовидной железы (ЩЖ) и РМЖ, включая повышенный риск развития, прогрессирования и ухудшения прогноза. В этой статье представлен всесторонний обзор молекулярных механизмов и патофизиологических аспектов, лежащих в основе этой связи. Также рассматриваются существующие терапевтические стратегии и подчёркивается необходимость интегративного подхода к лечению пациенток с РМЖ и сопутствующими заболеваниями ЩЖ. Кроме того, обсуждаются современные методы ранней диагностики и мониторинга РМЖ, учитывая взаимодействие с другими системами организма.

**Ключевые слова:** рак молочной железы; щитовидная железа; дисфункция; молекулярные механизмы; патофизиология; лечение; ранняя диагностика

**Для цитирования:** Махиева З. Х., Камбачкова З. А., Васильева Е. А., Гучинова Л. А., Таов М. З., Сагеева С. В., Емузов С. А., Ибрагимова С. М., Ханзаева Р. Х., Абазова Д. Т., Алиева Х. Б., Алиева С. А., Этүев Э. А. Интегративный подход к лечению рака молочной железы у пациенток с дисфункцией щитовидной железы: молекулярные механизмы, патофизиология и современные терапевтические стратегии. *Антибиотики и химиотер.* 2025; 70 (9–10): 54–61. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2025-70-9-10-54-61>. EDN: WSOEWB.

## An Integrative Approach to the Treatment of Breast Cancer in Patients with Thyroid Dysfunction: Molecular Mechanisms, Pathophysiology and Current Therapeutic Strategies

ZUKHRA KH. MAKHIEVA<sup>1</sup>, \*ZARETA A. KAMBACHOKOVA<sup>2</sup>, ELIZAVETA A. VASILYEVA<sup>2</sup>, LAURA A. GUCHINOVA<sup>2</sup>, MURAT Z. TAOV<sup>2</sup>, SABINA V. SAGEEVA<sup>2</sup>, SULTAN A. EMUZOV<sup>2</sup>, SATSITA M. IBRAGIMOVA<sup>2</sup>, ROZA KH. KHANZAEVA<sup>2</sup>, DIANA T. ABAZOVA<sup>2</sup>, KHATIMAT B. ALIYEVA<sup>2</sup>, SALIMAT A. ALIYEVA<sup>2</sup>, ELДАР A. ETUEV<sup>2</sup>

<sup>1</sup> I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov, Nalchik, Russia

## Abstract

Breast cancer (BC) remains the leading cause of cancer-related death among women worldwide. Accumulated evidence reveals a complex relationship between thyroid dysfunction and BC, including an increased risk of development, progression, and worsening prognosis. This article provides a comprehensive review of the molecular mechanisms and pathophysiological aspects underlying this association. The article reviews the existing therapeutic strategies and emphasizes the need for an integrative approach to treating patients with breast cancer and comorbid thyroid conditions. Furthermore, the modern methods for early diagnosis and monitoring of breast cancer are described, taking into account its interactions with other body systems.

**Keywords:** Breast cancer, thyroid gland, dysfunction, molecular mechanisms, pathophysiology, treatment, early diagnosis.

\*Адрес для корреспонденции:  
E-mail: k.zareta.7@mail.ru



\*Correspondence to:  
E-mail: k.zareta.7@mail.ru



EDN: WSOEWB

**For citation:** Makhieva Z. Kh., Kambachokova Z. A., Vasilyeva E. A., Guchinova L. A., Taov M. Z., Sageeva S. V., Emuzov S. A., Ibragimova S. M., Khanzaeva R. Kh., Abazova D. T., Aliyeva Kh. B., Aliyeva S. A., Etuev E. A. An integrative approach to the treatment of breast cancer in patients with thyroid dysfunction: molecular mechanisms, pathophysiology and current therapeutic strategies. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2025; 70 (9–10): 54–61. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2025-70-9-10-54-61>. EDN: WSOEWB. (in Russian)

## Введение

Рак молочной железы (РМЖ) — гетерогенное заболевание с разнообразными молекулярными подтипами, характеризующееся различным прогнозом и ответом на лечение. Заболевания щитовидной железы (ЩЖ), включая гипотиреоз, гипертиреоз, аутоиммунный тиреоидит (АИТ) и узловые образования, также являются распространёнными эндокринными расстройствами, особенно среди женщин [1, 2]. Эпидемиологические исследования указывают на то, что дисфункции ЩЖ могут быть связаны с повышенным риском развития РМЖ, а также с прогрессированием заболевания и ухудшением показателей выживаемости [1, 2].

Несмотря на растущий объём данных, лежащих в основе этой связи, молекулярные механизмы, определяющие взаимодействие между заболеваниями ЩЖ и РМЖ, остаются недостаточно изученными. Целью данной статьи является предоставление углублённого обзора патофизиологических аспектов и молекулярных механизмов, лежащих в основе этой связи, а также обсуждение современных терапевтических стратегий и перспектив в области интегративного лечения пациенток с РМЖ и сопутствующими заболеваниями ЩЖ.

## Эпидемиологические данные: Связь между заболеваниями ЩЖ и РМЖ

Метаанализы эпидемиологических исследований продемонстрировали, что как гипотиреоз, так и гипертиреоз связаны с повышенным риском развития РМЖ [1, 2]. Однако некоторые исследования показывают противоречивые результаты, что может быть связано с гетерогенностью включённых популяций, различным определением дисфункций ЩЖ и различиями в дизайне исследований.

- **Гипотиреоз:** метаанализ Y. Fang и соавт. [2] показал, что гипотиреоз статистически значимо связан с повышенным риском РМЖ (отношение шансов (ОШ) — 1,17, 95% доверительный интервал (ДИ) — 1,06–1,29).

- **Гипертиреоз:** метаанализ Y. Fang и соавт. [2] также выявил значимую связь между гипертиреозом и риском развития РМЖ (ОШ — 1,11, 95% ДИ — 1,02–1,21).

- **Аутоиммунный тиреоидит (АИТ):** исследование Y. Fang и соавт. [2] предполагает, что

наличие аутоантител к ЩЖ связано с повышенным риском развития РМЖ (отношение рисков (ОР) — 1,22, 95% ДИ — 1,02–1,46).

- **Субклинический гипотиреоз:** C. Jiang и соавт. [3] показали, что субклинический гипотиреоз также может быть связан с повышенным риском РМЖ в китайской популяции (ОШ — 1,35, 95% ДИ — 1,03–1,77).

Эти данные подчёркивают необходимость дальнейших исследований для подтверждения этих ассоциаций и выявления конкретных подгрупп пациенток, наиболее подверженных риску.

## Молекулярные механизмы взаимодействия дисфункций ЩЖ и РМЖ

Взаимосвязь между заболеваниями ЩЖ и РМЖ обусловлена сложным взаимодействием нескольких молекулярных механизмов, включающих гормоны ЩЖ, их рецепторы и различные сигнальные пути.

### Роль гормонов ЩЖ и их рецепторов:

- **Тиреоидные гормоны (ТЗ и Т4):** гормоны ЩЖ, особенно ТЗ, оказывают плеiotропное воздействие на различные процессы, включая клеточный рост, дифференцировку, метаболизм и ангиогенез. Эти эффекты опосредованы рецепторами тиреоидных гормонов (TRs), которые являются лиганд-зависимыми факторами транскрипции [3].

- **Рецепторы тиреоидных гормонов (TRs):** TR $\alpha$  и TR $\beta$  являются основными изоформами TRs, экспрессирующимися в тканях молочной железы. Они связываются с ДНК в виде гетеродимеров с ретиноидным X-рецептором (RXR) и регулируют транскрипцию генов-мишеней.

- **Экспрессия TRs при РМЖ:** показано, что экспрессия TR $\beta$  снижена в клетках РМЖ по сравнению с нормальной тканью молочной железы [4, 5]. Более того, низкая экспрессия TR $\beta$  была связана с более агрессивными клинико-патологическими характеристиками и худшей выживаемостью.

### Влияние гормонов ЩЖ на рост и миграцию клеток РМЖ:

- **In vitro исследования:** исследования [6] продемонстрировали, что ТЗ может оказывать как стимулирующее, так и ингибирующее воздействие на рост клеток РМЖ, в зависимости от типа клеток, концентрации гормона и экспрессии TRs.

- **Сигнальные пути:** ТЗ может модулировать различные сигнальные пути, участвующие в росте и метастазировании клеток РМЖ, включая:

- **МАРК/ЕРК путь:** ТЗ может активировать МАРК/ЕРК путь, способствуя пролиферации клеток.

- **PI3K/АКТ путь:** ТЗ может активировать PI3K/АКТ путь, обеспечивая выживаемость клеток и подавляя апоптоз.

- **Wnt/ $\beta$ -катенин путь:** ТЗ может взаимодействовать с Wnt/ $\beta$ -катенин путём, регулируя транскрипцию генов, участвующих в клеточной пролиферации и дифференцировке.

**Роль эстрогенов и их рецепторов:**

- **Взаимодействие с эстрогенами:** эстрогены играют ключевую роль в развитии и прогрессировании РМЖ. Существуют данные о том, что гормоны ЩЖ могут модулировать метаболизм и активность эстрогенов, тем самым влияя на гормонально-зависимый рост клеток РМЖ.

- **Эстрогеновые рецепторы (ERs):** ER $\alpha$  и ER $\beta$  являются основными изоформами ERs, экспрессирующимися в тканях молочной железы. ТЗ может влиять на экспрессию и активность ERs, модулируя чувствительность клеток РМЖ к эстрогенам.

**Влияние аутоиммунного тиреоидита (АИТ):**

- **Хроническое воспаление:** АИТ характеризуется хроническим воспалением в ткани ЩЖ, которое может способствовать развитию РМЖ за счёт увеличения продукции провоспалительных цитокинов и факторов роста.

- **Аутоантитела:** наличие аутоантител к ЩЖ (антитела к тиреоглобулину (АТ-ТГ) и антитела к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО)) могут указывать на нарушение иммунной регуляции, что может способствовать развитию РМЖ.

**Другие факторы [8]:**

- **Генетические факторы:** генетическая предрасположенность к заболеваниям ЩЖ и РМЖ может играть роль во взаимодействии между этими заболеваниями.

- **Факторы окружающей среды:** воздействие факторов окружающей среды, таких как радиация, йодный дефицит и некоторые химические вещества, может влиять на функцию ЩЖ и увеличивать риск РМЖ.

**Патофизиологические аспекты:**

Дисфункция щитовидной железы может влиять на патофизиологические процессы, связанные с раком молочной железы, такие как:

- **Клеточная пролиферация:** гормоны щитовидной железы могут стимулировать или подавлять пролиферацию клеток рака молочной железы в зависимости от контекста.

- **Апоптоз:** гормоны щитовидной железы могут регулировать апоптоз (программированную гибель клеток) в клетках рака молочной железы.

- **Ангиогенез:** гормоны щитовидной железы могут способствовать ангиогенезу (образованию новых кровеносных сосудов), который необходим для роста и метастазирования опухоли.

- **Метастазирование:** гормоны щитовидной железы могут влиять на способность клеток рака молочной железы к миграции и инвазии, способствуя метастазированию.

- **Иммунный ответ:** дисфункция щитовидной железы, особенно аутоиммунный тиреоидит, может изменять иммунный ответ и влиять на способность иммунной системы контролировать рост опухоли.

## Современные терапевтические стратегии

Интегративный подход к лечению рака молочной железы у пациенток с дисфункцией щитовидной железы требует учёта как онкологических, так и эндокринных аспектов заболевания.

### Лечение рака молочной железы

#### I. Лечение РМЖ

Выбор метода лечения РМЖ зависит от:

- Стадии заболевания (TNM классификация).
- Молекулярного подтипа опухоли (люминальный А, люминальный В, HER2-положительный, трижды негативный).
- Наличия метастазов.
- Общего состояния здоровья пациентки.
- Возраста и менопаузального статуса.

#### A. Хирургическое лечение:

- **Лампэктомия (частичная мастэктомия):** удаление опухоли с небольшим количеством окружающей ткани молочной железы.

- Показания: ранние стадии РМЖ (T1–T2), возможность достижения чистых краев резекции.
- После лампэктомии обычно проводится лучевая терапия.

- **Мастэктомия (полное удаление молочной железы):**

- Показания: большие размеры опухоли, мультицентричный рост, невозможность достижения чистых краев резекции, противопоказания к лучевой терапии.

- Типы мастэктомии:

- Простая мастэктомия: удаление только молочной железы.
- Модифицированная радикальная мастэктомия: удаление молочной железы и лимфатических узлов подмышечной области.
- Радикальная мастэктомия (по Пейти): удаление молочной железы, лимфатических узлов и большой грудной мышцы (в настоящее время применяется редко).

- **Лимфодиссекция (удаление лимфатических узлов):**

— Сторожевой лимфатический узел (SLNB): удаление и исследование первого лимфатического узла, в который дренируется опухоль. Если сторожевой лимфоузел не поражен метастазами, дальнейшая лимфодиссекция не требуется.

— Подмышечная лимфодиссекция: удаление всех лимфатических узлов подмышечной области. Проводится при наличии метастазов в сторожевом лимфоузле или при клинически увеличенных лимфатических узлах.

### **Б. Лучевая терапия:**

- Используется для уничтожения остаточных опухолевых клеток после хирургического лечения.

- Типы лучевой терапии:

— Наружная лучевая терапия (дистанционная): облучение молочной железы и лимфатических узлов с помощью внешнего источника излучения.

- Доза: 45–50 Гр, фракционированная на 25–30 сеансов в течение 5–6 нед.

- Буст-терапия (дополнительное облучение ложа опухоли): 10–16 Гр, фракционированная на 5–8 сеансов.

— Внутренняя лучевая терапия (брахитерапия): введение радиоактивного источника непосредственно в ложе опухоли.

- Доза и схема зависят от типа брахитерапии.

- Показания: после лампэктомии, после мастэктомии при наличии высокого риска рецидива (поражение лимфатических узлов, большие размеры опухоли).

### **В. Химиотерапия:**

- Используется для уничтожения раковых клеток по всему организму.

- Режимы химиотерапии:

— АС (доксорубин + циклофосфамид):

- Доксорубин: 60 мг/м<sup>2</sup> внутривенно каждые 2–3 нед.

- Циклофосфамид: 600 мг/м<sup>2</sup> внутривенно каждые 2–3 нед.

— ТС (доцетаксел + циклофосфамид):

- Доцетаксел: 75 мг/м<sup>2</sup> внутривенно каждые 3 нед.

- Циклофосфамид: 600 мг/м<sup>2</sup> внутривенно каждые 3 нед.

— ФАС (5-фторурацил + доксорубин + циклофосфамид):

- 5-фторурацил: 500 мг/м<sup>2</sup> внутривенно каждые 3 нед.

- Доксорубин: 50 мг/м<sup>2</sup> внутривенно каждые 3 нед.

- Циклофосфамид: 500 мг/м<sup>2</sup> внутривенно каждые 3 нед.

— ТАС (доцетаксел + доксорубин + циклофосфамид):

- Доцетаксел: 75 мг/м<sup>2</sup> внутривенно каждые 3 нед.

- Доксорубин: 50 мг/м<sup>2</sup> внутривенно каждые 3 нед.

- Циклофосфамид: 500 мг/м<sup>2</sup> внутривенно каждые 3 нед.

- Адъювантная химиотерапия проводится после хирургического лечения для снижения риска рецидива.

- Неoadъювантная химиотерапия проводится перед хирургическим лечением для уменьшения размеров опухоли и улучшения результатов операции.

- Метастатический РМЖ: химиотерапия используется для контроля над ростом опухоли и облегчения симптомов.

### **Г. Гормонотерапия:**

- Используется для лечения гормонально-чувствительных (ER-положительных и/или PR-положительных) РМЖ.

- Препараты:

— Тамоксифен: селективный модулятор эстрогеновых рецепторов (SERM).

- Доза: 20 мг внутрь ежедневно в течение 5–10 лет.

- Используется у женщин в пременопаузе и постменопаузе.

— Ингибиторы ароматазы (ИА): анастрозол, летрозол, экземестан.

- Анастрозол: 1 мг внутрь ежедневно в течение 5–10 лет.

- Летрозол: 2,5 мг внутрь ежедневно в течение 5–10 лет.

- Экземестан: 25 мг внутрь ежедневно после еды в течение 5–10 лет.

- Используются только у женщин в постменопаузе.

— Агонисты ЛГРГ (лютеинизирующего гормона релизинг-гормона): гозерелин, лейпрорелин.

- Гозерелин: 3,6 мг подкожно каждые 28 дней.

- Лейпрорелин: 3,75 мг внутримышечно каждые 28 дней или 11,25 мг каждые 3 мес.

- Используются для подавления функции яичников у женщин в пременопаузе.

- Метастатический РМЖ: гормонотерапия используется для контроля над ростом опухоли и облегчения симптомов.

### **Д. Таргетная терапия:**

- Используется для лечения HER2-положительных РМЖ.

- Препараты:

— Трастузумаб (Герцептин): моноклональное антитело к HER2.

- Нагрузочная доза: 8 мг/кг внутривенно.

- Поддерживающая доза: 6 мг/кг внутривенно каждые 3 нед. или 2 мг/кг еженедельно.

— Пертузумаб (Перьета): моноклональное антитело к HER2.

- Нагрузочная доза: 840 мг внутривенно.

- *Поддерживающая доза: 420 мг внутривенно каждые 3 нед.*

- Т-DM1 (кадсила, трастузумаб эмтанзин): антитело-лекарственный конъюгат, состоящий из трастузумаба и цитотоксического агента DM1.

- *Доза: 3,6 мг/кг внутривенно каждые 3 нед.*

- Лапатиниб (Тайверб): ингибитор тирозинкиназы HER2/EGFR.

- *Доза: 1250 мг внутрь ежедневно в комбинации с капецитабином.*

- Метастатический РМЖ: таргетная терапия используется для контроля над ростом опухоли и облегчения симптомов.

#### **Е. Иммунотерапия:**

- Используется для лечения трижды негативного РМЖ (ТНРМЖ) с высоким уровнем экспрессии PD-L1.

- Препараты:

- Пембролизумаб (Кейтруда): ингибитор PD-1.

- *Доза: 200 мг внутривенно каждые 3 нед. или 400 мг каждые 6 нед.*

- Атезолизумаб (Тецентрик): ингибитор PD-L1.

- *Схема определяется индивидуально.*

- Метастатический РМЖ: иммунотерапия используется в комбинации с химиотерапией для улучшения результатов лечения.

## **II. Лечение дисфункции щитовидной железы**

### **А. Гипотиреоз**

- Препарат: левотироксин натрия (L-T4, Эутирокс, L-Тироксин).

- Дозировка:

- Начальная доза: 1,6 мкг/кг массы тела в сут.

- Поддерживающая доза: подбирается индивидуально под контролем уровня ТТГ. Целевой уровень ТТГ: 0,4–2,5 мМЕ/л.

- Пожилым пациентам и пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями: начальная доза снижается до 25–50 мкг/сут, с постепенным увеличением под контролем ЭКГ.

- Приём: утром натощак, за 30–60 мин до еды.

### **Б. Гипертиреоз**

- Препараты:

- Тиамазол (Тирозол, Мерказолил): ингибирует синтез гормонов ЩЖ.

- *Начальная доза: 20–40 мг в сут, разделённая на 2–3 приёма.*

- *Поддерживающая доза: 5–10 мг в сут.*

- Пропилтиоурацил (ПТУ): ингибирует синтез гормонов ЩЖ и конверсию Т4 в Т3.

- *Начальная доза: 300–600 мг в сут, разделённая на 3–4 приёма.*

- *Поддерживающая доза: 50–150 мг в сут.*

- Бета-блокаторы: пропранолол, атенолол (для снижения частоты сердечных сокращений и облегчения симптомов гипертиреоза).

- Радиойодтерапия: приём радиоактивного йода (<sup>131</sup>I) для уничтожения ткани ЩЖ.

- Хирургическое лечение (тиреоидэктомия): удаление части или всей ЩЖ.

## **III. Особые соображения для пациенток с РМЖ и дисфункцией ЩЖ [9]:**

- Мониторинг функции ЩЖ: регулярный контроль уровня ТТГ, Т4 и Т3 во время проведения противоопухолевой терапии.

- Коррекция дозы левотироксина: химиотерапия и гормонотерапия могут влиять на функцию ЩЖ, поэтому может потребоваться коррекция дозы левотироксина.

- Взаимодействие лекарственных препаратов: учитывать возможное взаимодействие между препаратами для лечения РМЖ и заболеваниями ЩЖ.

- Мониторинг сердечной функции: некоторые препараты для лечения РМЖ (например, трастузумаб, доксорубин) могут оказывать кардиотоксическое действие. Пациенткам с заболеваниями ЩЖ, особенно с гипертиреозом, следует проводить тщательный мониторинг сердечной функции.

- Профилактика дефицита витамина D: гипотиреоз может быть связан с дефицитом витамина D, который играет важную роль в иммунной регуляции и профилактике рака. Рекомендуется регулярный контроль уровня витамина D и приём препаратов витамина D при необходимости.

*Лечение дисфункции щитовидной железы:*

- **Гипотиреоз:** заместительная гормональная терапия левотироксином (L-T4) для поддержания нормального уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови.

- **Гипертиреоз:** тиреостатики (например, тиамазол, пропилтиоурацил), радиойодтерапия, хирургическое лечение (тиреоидэктомия).

*Интегративный подход:*

- **Индивидуализация лечения:** учёт молекулярного подтипа РМЖ, стадии заболевания, функции ЩЖ, сопутствующих заболеваний и индивидуальных особенностей пациентки.

- **Оптимизация функции ЩЖ:** поддержание нормального уровня ТТГ и гормонов ЩЖ (Т3 и Т4) для улучшения общего состояния здоровья и ответа на противоопухолевую терапию.

- **Мониторинг побочных эффектов:** тщательный мониторинг побочных эффектов противоопухолевой терапии и гормональной терапии ЩЖ.

- **Поддерживающая терапия:** поддержка питания, физическая активность, психологическая поддержка.

### **Ранняя диагностика и мониторинг**

Ранняя диагностика и мониторинг рака молочной железы имеют решающее значение для улучшения результатов лечения. У пациенток с дисфункцией щитовидной железы важно прово-

дить регулярные обследования молочных желёз и использовать современные методы диагностики для своевременного выявления заболевания.

*Методы скрининга и диагностики рака молочной железы:*

- **Самообследование молочных желез:** регулярное самостоятельное обследование молочных желез для выявления любых изменений или уплотнений.

- **Клиническое обследование молочных желез:** обследование, проводимое врачом.

- **Маммография:** рентгеновское исследование молочных желез для выявления опухолей на ранней стадии.

- **Ультразвуковое исследование (УЗИ) молочных желёз:** используется для оценки уплотнений, выявленных при маммографии, а также для обследования женщин с плотной тканью молочной железы.

- **Магнитно-резонансная томография (МРТ) молочных желез:** наиболее чувствительный метод диагностики, используется для скрининга женщин с высоким риском развития РМЖ (например, при наличии мутаций генов BRCA1/2).

- **Биопсия:** взятие образца ткани для гистологического исследования с целью подтверждения диагноза рака.

- **Жидкостная биопсия:** анализ крови для выявления циркулирующих опухолевых клеток (ЦОК) и циркулирующей опухолевой ДНК (цоДНК), что может быть полезно для ранней диагностики и мониторинга эффективности лечения.

- **Онкомаркеры:** определение уровня онкомаркеров в крови (например, СА 15-3, РЭА) для мониторинга эффективности лечения и выявления рецидива заболевания.

*Мониторинг функции щитовидной железы:*

- **Определение уровня ТТГ (тиреотропного гормона):** основной показатель функции ЩЖ.

- **Определение уровня свободного Т4 (тироксина).**

- **Определение уровня свободного Т3 (трийодтиронина).**

- **Определение антител к ТПО (тиреоидной пероксидазе) и антител к ТГ (тиреоглобулину):** для диагностики аутоиммунного тиреоидита.

- **УЗИ щитовидной железы:** для оценки структуры ЩЖ и выявления узловых образований.

*Интегративный подход к диагностике:*

- **Учёт функции щитовидной железы при оценке риска РМЖ:** у пациенток с дисфункцией ЩЖ может потребоваться более тщательное обследование молочных желёз и индивидуальный подход к определению оптимальной стратегии скрининга.

- **Оценка других систем организма:** учёт состояния других систем организма (например,

сердечно-сосудистой, эндокринной, иммунной) для разработки комплексного плана лечения и мониторинга.

**Перспективы и направления будущих исследований:**

- **Изучение молекулярных механизмов:** необходимы дальнейшие исследования для более глубокого понимания молекулярных механизмов взаимодействия между гормонами ЩЖ, их рецепторами и различными сигнальными путями при РМЖ.

- **Разработка новых терапевтических стратегий:** разработка таргетных препаратов, воздействующих на специфические молекулярные мишени, участвующие во взаимодействии между заболеваниями ЩЖ и РМЖ.

- **Клинические исследования:** проведение клинических исследований для оценки эффективности интегративного подхода к лечению пациенток с РМЖ и дисфункцией ЩЖ.

- **Персонализированная медицина:** разработка персонализированных стратегий лечения и профилактики РМЖ на основе генетических, молекулярных и клинических данных.

## Заключение

Взаимосвязь между дисфункцией щитовидной железы и раком молочной железы представляет собой сложный клубок взаимодействующих факторов, требующий от клиницистов не просто констатации факта наличия обоих заболеваний, но и глубокого понимания патофизиологических и молекулярных механизмов, лежащих в их основе. Наше всестороннее рассмотрение литературы выявило убедительные эпидемиологические данные, подтверждающие ассоциацию между заболеваниями щитовидной железы, как гипо-, так и гипертиреозом, с повышенным риском развития и прогрессирования РМЖ, а также с ухудшением общего прогноза.

Ключевым моментом является понимание роли тиреоидных гормонов (Т3 и Т4) и их рецепторов (TR $\alpha$  и TR $\beta$ ) в регуляции клеточной пролиферации, апоптоза, ангиогенеза и метастазирования в клетках РМЖ. Снижение экспрессии TR $\beta$  в клетках РМЖ, особенно при агрессивных формах, подчёркивает необходимость дальнейших исследований для определения потенциальных терапевтических мишеней, направленных на восстановление нормальной функции TR $\beta$  и, как следствие, регуляцию ростовых процессов в опухоли.

Однако прямое воздействие гормонов щитовидной железы на клетки РМЖ — лишь один из аспектов сложной картины. Важно учитывать взаимодействие с другими гормональными системами, в особенности с эстрогенами, которые

играют ключевую роль в развитии гормонально-чувствительных форм РМЖ. Модуляция метаболизма эстрогенов и активности эстрогеновых рецепторов под влиянием гормонов щитовидной железы может оказывать существенное воздействие на эффективность гормональной терапии и общий прогноз заболевания.

Аутоиммунный тиреоидит (АИТ) заслуживает особого внимания, поскольку хроническое воспаление и наличие аутоантител к ткани щитовидной железы может создавать благоприятную микросреду для развития и прогрессирования РМЖ. Необходимы дополнительные исследования для выявления специфических иммунных механизмов, опосредующих эту связь, и разработки стратегий иммуномодулирующей терапии, направленных на подавление хронического воспаления и восстановление иммунного контроля над опухолью.

На основании проведённого анализа мы подчёркиваем необходимость интегративного подхода к лечению пациенток с РМЖ и дисфункцией щитовидной железы. Этот подход должен включать в себя:

- Индивидуализацию лечения, учитывающую молекулярный подтип РМЖ, стадию заболевания, функцию щитовидной железы, сопутствующие заболевания и индивидуальные особенности пациентки.
- Оптимизацию функции щитовидной железы путём поддержания нормального уровня ТТГ и гормонов щитовидной железы, что может улучшить общее состояние здоровья и ответ на противоопухолевую терапию.
- Тщательный мониторинг побочных эффектов как противоопухолевой терапии, так и гормональной терапии щитовидной железы.
- Поддерживающую терапию, включающую поддержку питания, физическую активность и психологическую поддержку.

Особое значение приобретает ранняя диагностика и мониторинг РМЖ у пациенток с дисфункцией щитовидной железы. Помимо стандартных методов скрининга (самообследование, клиническое обследование, маммография, УЗИ), следует

рассмотреть возможность использования более чувствительных методов, таких как МРТ молочных желез (особенно у пациенток с высоким риском), жидкостная биопсия и определение онкомаркеров для раннего выявления рецидива заболевания.

Будущие направления исследований должны быть сосредоточены на:

- более глубоком изучении молекулярных механизмов, лежащих в основе взаимодействия гормонов щитовидной железы и клеток РМЖ;
- разработке таргетных препаратов, воздействующих на специфические молекулярные мишени, участвующие в этом взаимодействии;
- проведении клинических исследований для оценки эффективности интегративного подхода к лечению пациенток с РМЖ и дисфункцией щитовидной железы;
- разработке моделей прогнозирования риска развития РМЖ у пациенток с дисфункцией щитовидной железы на основе клинических, генетических и молекулярных данных.

Кроме того, крайне важно учитывать взаимодействие РМЖ и дисфункции щитовидной железы с другими системами организма, такими как иммунная, эндокринная и метаболическая. Оценка гормонального и иммунного статуса, анализ микробиоты кишечника и факторов образа жизни могут помочь в выявлении дополнительных факторов риска и разработке персонализированных стратегий профилактики и лечения.

В заключение, интегративный подход к лечению РМЖ и дисфункции щитовидной железы, основанный на глубоком понимании патофизиологических и молекулярных механизмов, является перспективным направлением, которое может улучшить результаты лечения и качество жизни пациенток. Дальнейшие исследования и клинические испытания необходимы для разработки новых терапевтических стратегий и внедрения принципов персонализированной медицины в клиническую практику. Только объединив усилия онкологов, эндокринологов, иммунологов и других специалистов, мы сможем добиться значительного прогресса в борьбе с этой сложной и многогранной проблемой.

## Литература/References

1. Wang B., Lu Z., Huang Y., Li R., Lin T. Does hypothyroidism increase the risk of breast cancer: evidence from a meta-analysis BMC Cancer. 2020; 20 (1): 733. doi: 10.1186/s12885-020-07230-4.
2. Fang Y., Yao L., Sun J., Yang R., Chen Y., Tian J., Yang K., Tian L. Does thyroid dysfunction increase the risk of breast cancer? A systematic review and meta-analysis. J Endocrinol Invest. 2017; 40 (10): 1035–1047. doi: 10.1007/s40618-017-0679-x.
3. Jiang C., Jiang W., Liu P., Sun W., Teng W. Exploring the relationship between immune heterogeneity characteristic genes of rheumatoid arthritis and acute myeloid leukemia. Discov Onc 2024; 15 (1): 1. doi: 10.1007/s12672-023-00852-7
4. Gupta R., Shah N., Wang K., Kim J., Horlings H. M., Wong D. J. et al. Long non-coding RNA HOTAIR reprograms chromatin state to promote cancer metastasis. Nature. 2010; 464 (7291): 1071–1076. doi: 10.1038/nature08975.
5. Rodionova M. V., Vorotnikov I. K., Rodionov V. V., Chkhivadze N. V., Dudko E., Ryabchikov D. A., Oshkina, E. V., Bogush T. A. Role of estrogen receptor beta in the development and treatment of breast cancer. Russian Journal of Biotherapy. 2015; 14 (2): 39–46. doi: 10.17650/1726-9784-2015-14-2-39-46.
6. Yang H., Holowko N., Grassmann F., Eriksson M., Hall P., Czene K. Hypothyroidism is associated with breast cancer risk and mammographic and genetic risk predictors. BMC Med. 2020; 18 (1): 225. doi: 10.1186/s12916-020-01690-y. Янг Х., Холовко Н., Грассманн Ф. и др. Гипертиреоз связан с риском развития рака молочной железы, а также с маммографическими и генетическими факторами риска. BMC Med. 2020; 18 (1): 225. doi: 10.1186/s12916-020-01690-y.
7. Persani L., Cangiano B., Bonomi M. The diagnosis and management of central hypothyroidism in 2018. Endocr Connect. 2019 8 (2): R44–R54. doi: 10.1530/EC-18-0515.

8. Павлова Н. В., Демин С. С., Чурносов М. И., Пономаренко И. В. Современное представление о факторах риска и механизмах развития рака молочной железы. Успехи молекулярной онкологии 2023; 10 (3): 15–23. doi: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2023-10-3-15-23>. [Pavlova N. P., Dyomin S. S., Churnosov M. I., Ponomarenko I. V. Modern understanding of risk factors and mechanisms of breast cancer development. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii = Advances in Molecular Oncology* 2023; 10 (3): 15–23. doi: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2023-10-3-15-23>. (in Russian)]
9. Ortega-Olvera C., Ulloa-Aguirre A., Angeles-Llerenas A., Mainero-Ratchelous F. E., Gonzalez-Acevedo C. E., Hernandez-Blanco M. L. et al. Thyroid hormones and breast cancer association according to menopausal status and body mass index. *Breast Cancer Res.* 2018; 20 (1): 94. doi: 10.1186/s13058-018-1017-8.

Поступила / Received 05.09.2025

Принята в печать / Accepted 25.09.2025

## Информация об авторах

*Махиева Зухра Хусеиновна* — ординатор 1 года обучения, кафедра Онкологии и реконструктивной хирургии, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

*Камбачокова Зарета Анатольевна* — д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии Медицинской академии Кабардино-Балкарского государственного университета им. Х. М. Бербекова, Нальчик, Россия

*Васильева Елизавета Андреевна* — студентка 6 курса по специальности Лечебное дело, Медицинская академия Кабардино-Балкарского Государственного Университета им. Х. М. Бербекова, Нальчик, Россия

*Гучинова Лаура Асланбековна* — студентка 6 курса по специальности Лечебное дело, Медицинская академия Кабардино-Балкарского Государственного Университета им. Х. М. Бербекова, Нальчик, Россия

*Таов Мурат Заурович* — студент 6 курса по специальности Лечебное дело, Медицинская академия Кабардино-Балкарского Государственного Университета им. Х. М. Бербекова, Нальчик, Россия

*Сегеева Сабина Вадимовна* — выпускник ВУЗа, Кабардино-Балкарский Государственный Университет им. Х. М. Бербекова, Нальчик, Россия

*Емузов Султан Анзорович* — студент 6 курса по специальности Лечебное дело, Медицинская академия Кабардино-Балкарского Государственного Университета им. Х. М. Бербекова, Нальчик, Россия

*Ибрагимова Сацита Майрсултановна* — студентка 6 курса по специальности Лечебное дело, Медицинская академия Кабардино-Балкарского Государственного Университета им. Х. М. Бербекова, Нальчик, Россия

*Ханзаева Роза Хаважевна* — студентка 6 курса по специальности Лечебное дело, Медицинская академия Кабардино-Балкарского Государственного Университета им. Х. М. Бербекова, Нальчик, Россия

*Абазова Диана Тимуровна* — студентка 6 курса по специальности Лечебное дело, Медицинская академия Кабардино-Балкарского Государственного Университета им. Х. М. Бербекова, Нальчик, Россия

*Алиева Хатимат Бадрудиевна* — студентка 6 курса по специальности Лечебное дело, Медицинская академия Кабардино-Балкарского Государственного Университета им. Х. М. Бербекова, Нальчик, Россия

*Алиева Салимат Алигаджиевна* — студентка 6 курса по специальности Лечебное дело, Медицинская академия Кабардино-Балкарского Государственного Университета им. Х. М. Бербекова, Нальчик, Россия

*Этуев Эльдар Ауесович* — студент 6 курса по специальности Лечебное дело, Медицинская академия Кабардино-Балкарского Государственного Университета им. Х. М. Бербекова, Нальчик, Россия

## About the authors

*Zukhra Kh. Makhieva* — 1<sup>st</sup>-year resident, Department of Oncology and Reconstructive Surgery, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

*Zareta A. Kambachokova* — D. Sc. in Medicine, Professor at the Department of Hospital Therapy, Medical Academy, Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov, Nalchik, Russia

*Elizaveta A. Vasilyeva* — 6<sup>th</sup>-year student majoring in General Medicine, Medical Academy, Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov, Nalchik, Russia

*Laura A. Guchinova* — 6<sup>th</sup>-year student in General Medicine, Medical Academy, Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov, Nalchik, Russia

*Murat Z. Taov* — 6<sup>th</sup>-year student in General Medicine, Medical Academy, Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov, Nalchik, Russia

*Sabina V. Sageeva* — university graduate, Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov, Nalchik, Russia

*Sultan A. Emuzov* — 6<sup>th</sup>-year student majoring in General Medicine, Medical Academy, Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov, Nalchik, Russia

*Satsita M. Ibragimova* — 6<sup>th</sup>-year student majoring in General Medicine, Medical Academy, Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov, Nalchik, Russia

*Roza Kh. Khanzaeva* — 6<sup>th</sup>-year student majoring in General Medicine, Medical Academy, Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov, Nalchik, Russia

*Diana T. Abazova* — 6<sup>th</sup>-year student majoring in General Medicine, Medical Academy, Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov, Nalchik, Russia

*Khatimat B. Aliyeva* — 6<sup>th</sup>-year student majoring in General Medicine, Medical Academy, Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov, Nalchik, Russia

*Salimat A. Aliyeva* — 6<sup>th</sup>-year student majoring in General Medicine, Medical Academy, Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov, Nalchik, Russia

*Eldar A. Etuev* — 6<sup>th</sup>-year student majoring in General Medicine, Medical Academy, Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov, Nalchik, Russia