

С.С. Силкин, Д.А. Завьялов

ПОТЕНЦИАЛЬНОЕ ВЛИЯНИЕ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ НА РАЗВИТИЕ РАДИАЦИОННО-ИНДУЦИРОВАННЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ЖЕНСКИХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ОРГАНОВ

Южно-Уральский федеральный научно-клинический центр медицинской биофизики ФМБА России, Челябинск

Контактное лицо: Станислав Сергеевич Силкин, e-mail: ssilkin@urcrm.ru

РЕФЕРАТ

Злокачественные новообразования молочной железы и женских репродуктивных органов занимают одно из ведущих мест в структуре заболеваемости и смертности у женщин во всем мире. Гормоны гипофиза играют ключевую роль в регуляции репродуктивных процессов. Нарушения их секреции могут способствовать развитию и прогрессированию онкологических заболеваний этих органов.

В эпидемиологических исследованиях изучение радиогенного риска развития онкологических заболеваний отдельных органов проводится обычно с учетом доз облучения этих органов. Однако отдаленные эффекты малых и средних доз хронического облучения могут быть опосредованы также воздействием различных гормонов. Наряду с хорошо изученными гормонами яичников (эстрогеном и прогестероном), все большее внимание исследователей привлекают гормоны гипофиза (пролактин и соматотропный гормон) как важные факторы канцерогенеза женских репродуктивных органов и молочной железы.

В работе рассматриваются механизмы воздействия гормонов, вырабатываемых гипофизом, на ткани молочной железы и женских репродуктивных органов, выявляются пути их влияния на рост и дифференцировку клеток.

Целью работы является систематизация и анализ современных данных о роли гормонов гипофиза (пролактина, гормона роста, лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов) в развитии злокачественных новообразований молочной железы и женских репродуктивных органов.

Литературные данные убедительно демонстрируют важную роль гормонов гипофиза в развитии и прогрессировании, а также метастазировании злокачественных новообразований молочной железы и женских репродуктивных органов. Эпидемиологические, молекулярные и клинические исследования подтверждают, что эти гормоны действуют через сложные сигнальные пути на пролиферацию клеток, механизмы апоптоза, а также на ангиогенез.

Знание патогенетических механизмов влияния гормонов гипофиза на развитие онкологических заболеваний женской репродуктивной системы в совокупности с созданием дозиметрической модели облучения гипофиза, а также последующей оценкой доз облучения на гипофиз в когорте аварийно-облученного населения Южного Урала позволит в дальнейшем оценить радиогенный риск развития злокачественных новообразований.

Ключевые слова: рак молочной железы, органы женской репродуктивной сферы, злокачественные новообразования, гормоны гипофиза, пролактин, соматотропный гормон, инсулиноподобные факторы роста

Для цитирования: Силкин С.С., Завьялов Д.А. Потенциальное влияние эндокринной системы на развитие радиационно-индуцированных злокачественных новообразований молочной железы и женских репродуктивных органов // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2026. Т. 71. № 5. С. 99–106. DOI:10.33266/1024-6177-2026-71-5-99-106

S.S. Silkin, D.A. Zavyalov

Potential Effect of Endocrine System on the Development of Radiation-Induced Breast and Female Reproductive System Cancer

South Ural Federal Scientific and Clinical Center of Medical Biophysics, Chelyabinsk, Russia

Contact person: Stanislav S. Silkin, e-mail: ssilkin@urcrm.ru

ABSTRACT

Cancers of the mammary gland and female reproductive organs hold one of the most important places in the structure of incidence and mortality among women all over the globe. Pituitary hormones play pivotal role in the regulation of reproductive system. Their impaired secretion could promote the development and progression of cancers of these organs.

Radiogenic risk of developing cancer of individual organs in epidemiological studies is usually analyzed with due account of doses to these organs. However, late effects of low- and medium-dose chronic exposure could also be mediated by the effect of various hormones. Along with the well-known ovarian hormones (estrogen and progesterone), pituitary hormones (prolactin and somatotrophic growth hormone) as factors that are involved in the carcinogenesis of the female reproductive organs and mammary gland attract more and more attention of the scientists.

The study dwells upon the mechanisms of the pituitary hormones effect on mammary gland tissues and female reproductive organs, cell growth and differentiation.

The objective of the study is to classify and analyze the present-day knowledge of the role of pituitary hormones (prolactin, growth hormone, luteinizing and follicle-stimulating hormone) in the development of the mammary gland and female reproductive organ cancers.

Literature-derived data demonstrate in a convincing way the role of pituitary hormones in the development and progression, as well as meta-static spread of cancers of the mammary gland and female reproductive organs. Epidemiological, molecular, and clinical studies confirm that these hormones effect cell proliferation, mechanisms of apoptosis, and angiogenesis via complex signaling pathways.

The knowledge of the pathogenetic mechanisms of the pituitary hormones effect on the development of female reproductive system cancers together with the creation of dosimetry model of pituitary gland exposure and subsequent estimation of doses to the pituitary gland in the cohort of accidentally exposed population of the Southern Urals will enable the assessment of the radiogenic risk of the cancer development of the mammary gland and organs of the female reproductive system with due account of these factors.

Keywords: *mammary gland cancer; pituitary hormones; prolactin, somatotrophic growth hormone, insulin-like growth factor*

For citation: Silkin SS, Zavyalov DA. Potential Effect of Endocrine System on the Development of Radiation-Induced Breast and Female Reproductive System Cancer. Medical Radiology and Radiation Safety. 2026;71(5):99–106. DOI:10.33266/1024-6177-2026-71-5-99-106

Введение

Эндокринные нарушения являются частым и серьезным последствием радиационного воздействия, особенно если облучение происходит в детском возрасте. Именно гипоталамо-гипофизарная система является самой уязвимой частью эндокринной системы при облучении. Фракционированное и острое облучение гипофиза способно вызывать изменения продукции гормонов гипофиза, что может привести к преждевременному половому созреванию, гиперпролактинемии, ожирению, а также к образованию доброкачественных опухолей гипофиза. Также по этой причине может нарушаться функция надпочечников, щитовидной, паращитовидной желёз и половых желёз. Кроме того, может наблюдаться избыток или дефицит гормона роста и нарушения, связанные с ним.

Влияние хронического внутреннего облучения на гипофиз является малоизученным. Исследования у крыс показывают его относительную радиорезистентность при хроническом облучении ^{90}Sr и гипофиз не рассматривается как отдельный орган-мишень при внутреннем облучении остеотропными радионуклидами [3]. Однако расположение гипофиза в костном образовании (в гипофизарной ямке турецкого седла, окружен клиновидной костью), позволяет сделать предположение о том, что доза от остеотропных радионуклидов, в частности ^{90}Sr , может быть значительно выше, чем доза в других тканях, что может приводить к недооценке радиогенного риска от облучения данного органа в особенности при хроническом воздействии.

Учитывая вышесказанное, в ЮУрФНКЦ МБ была запланирована разработка дозиметрической модели гипофиза для оценки внутреннего хронического облучения остеотропными радионуклидами, а также оценка величины риска развития злокачественных новообразований (ЗНО) молочной железы и женских репродуктивных органов от дозы на гипофиз. Это направление исследований является прямым продолжением систематизации данных о роли гормонов гипофиза, так как знание патогенетических механизмов их влияния в совокупности с созданием дозиметрической модели облучения гипофиза позволит в дальнейшем оценить радиогенный риск развития ЗНО.

Гормоны гипофиза (пролактин, лютеинизирующий и фолликулостимулирующий гормоны) играют ключевую роль в регуляции репродуктивных процессов у женщин. Нарушения в их секреции приводят к изменениям в гормональном статусе, что, в свою очередь, может способствовать развитию онкологических процессов. Несмотря на значительный прогресс в изучении развития онкологических заболеваний, роль гипофизарных гормонов в патогенезе ЗНО молочной железы и женских репродуктивных органов остается недостаточно изученной, что подчёркивает необходимость дальнейших исследований, направленных на выявление механизмов их влияния. Понимание этих механизмов критически важно для последующей оценки доз облучения на гипофиз в Уральской когорте аварийно-облученного населения (УКАОН) и анализа радиогенных рисков.

Злокачественные новообразования молочной железы являются одной из самых распространенных локализаций онкологических заболеваний среди женщин в мире и занимают второе ранговое место по онкологической заболеваемости в этом списке после ЗНО легких (2,3 млн случаев заболеваний, 11,6%). По смертности рак молочной железы занимает 4-е ранговое место в структуре онкологической смертности в мире после ЗНО легкого, колоректального рака и ЗНО печени (670 тыс. случаев смерти, 6,9%) [1].

В России более чем у половины пациентов с онкологией рак поражает репродуктивные органы, из них 28% приходится на ЗНО молочной железы. Ежегодно умирает порядка 23 тыс. женщин от этой патологии [2].

В последние десятилетия наблюдается рост заболеваемости ЗНО молочной железы и органов женской репродуктивной системы, что связано с рядом факторов, включающих изменения в образе жизни, воздействие неблагоприятных экологических факторов и увеличение продолжительности жизни. В этой связи исследование параметров, влияющих на развитие данных патологий, становится весьма актуальной задачей современной медицины и здравоохранения в целом.

Целью данной работы является систематизация и анализ современных данных о влиянии гормонов гипофиза на развитие ЗНО молочной железы и органов женской репродуктивной системы. В статье анализируются существующие данные о роли гипофизарных гормонов в патогенезе онкологических заболеваний этой локализации, выявляются механизмы их воздействия на ткани и органы. Данный анализ является первым этапом на пути к комплексной оценке радиогенного риска, которая включает создание дозиметрической модели облучения гипофиза и последующую оценку доз облучения на гипофиз в Уральской когорте аварийно-облученного населения.

Гипофиз представляет собой небольшой орган, расположенный в основании головного мозга, с массой около 0,5–1,0 граммов. Он играет ключевую роль в регуляции эндокринной системы и состоит из трёх долей: передней (аденогипофиз), промежуточной и задней (нейрогипофиз). Аденогипофиз вырабатывает ряд гормонов, включая пролактин, соматотропин, аденокортикотропный гормон (АКТГ), тиреотропный (ТТГ), фолликулостимулирующий (ФСГ) и лютеинизирующий гормон (ЛГ). Все они играют важную роль в регуляции роста, метаболизма, реакции на стресс и репродуктивных функций. Нейрогипофиз, в свою очередь, выделяет вазопрессин и окситоцин, которые отвечают за поддержание водного баланса в организме и контроль родовой деятельности соответственно [4]. На рис. 1 представлена схема гипоталамо-гипофизарной системы, продуцирование и действие гормонов гипофиза на различные органы.

Гипофиз играет центральную роль в эндокринной системе, управляя деятельностью таких органов, как щитовидная железа, надпочечники и половые железы. Эта функция осуществляется посредством секреции гормонов, которые могут как стимулировать, так и пода-

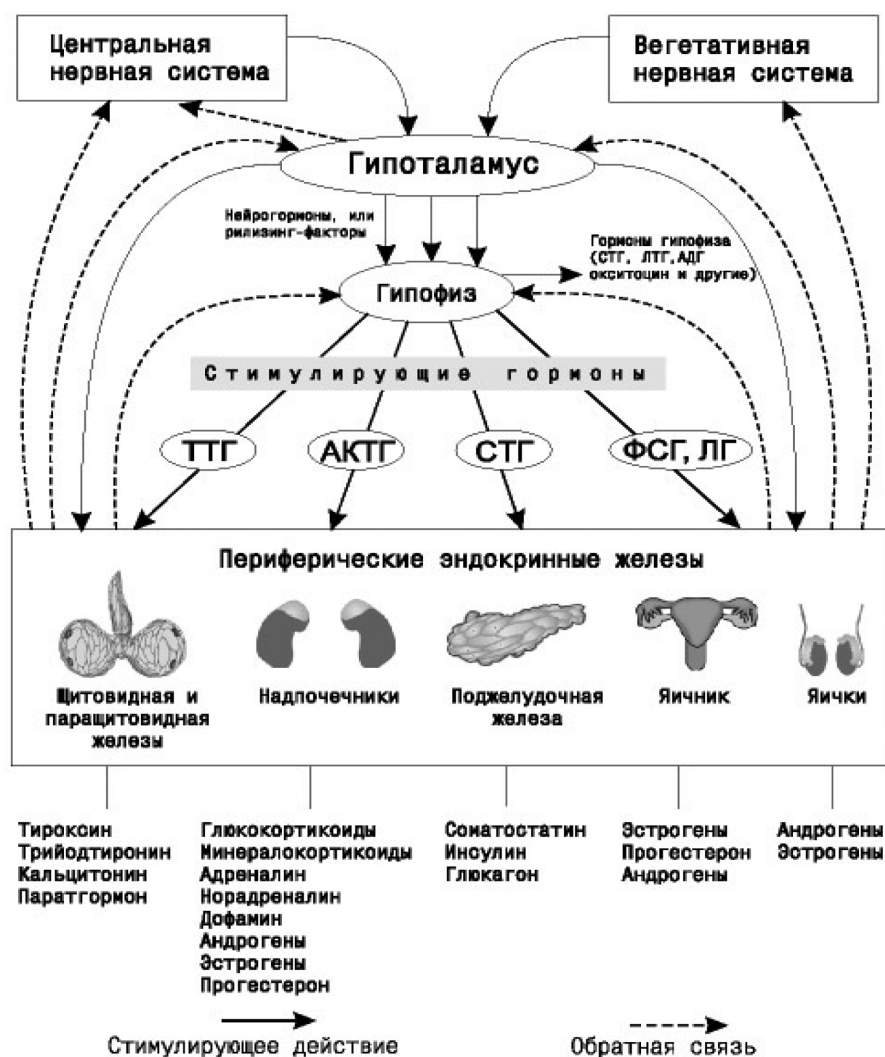


Рис. 1. Схема гипоталамо-гипофизарной системы [5]

Fig. 1 Diagram of the hypothalamic-pituitary system [5]

влять активность органов. Секретция гормонов гипофиза контролируется гипоталамусом, он через гипофизарно-гипоталамическую систему регулирует их продукцию и поддерживает гармоничное функционирование эндокринной системы.

Пролактин играет ключевую роль в стимуляции лактации и оказывает влияние на репродуктивные процессы, включая регуляцию менструального цикла. Лютеинизирующий и фолликулостимулирующий гормоны, отвечающие за овуляцию и функциональную активность яичников, являются критически важными для женской репродуктивной системы. Нарушения в секреции этих гормонов могут привести к различным патологическим состояниям.

Роль пролактина

Эндокринные нарушения играют существенную роль в патогенезе ЗНО молочной железы, влияя на клеточные процессы. Пролактин – гормон передней доли гипофиза, не имеющий целевой рецептивной ткани. Пролактин оказывает прямое воздействие на клетки молочной железы, обеспечивает их пролиферацию и дифференцировку, секрецию молока. Он способствует активному росту эпителия, повышает чувствительность тканей к эстрадиолу, стимулирует увеличение числа эстрогено-

вых рецепторов в железе [6]. Повышенный уровень пролактина стимулирует рост и деление клеток, создавая предпосылки к их неконтролируемой пролиферации. Ранее встречалась весьма противоречивая информация в эпидемиологических исследованиях относительно влияния гиперпролактинемии на развитие ЗНО молочной железы. В исследованиях Wang D.Y. et al, 1992 и Tikka K. et al (2014) не было выявлено статистически значимой связи повышенного уровня пролактина в плазме крови и развитием рака молочной железы [19, 20].

Согласно другим источникам, гиперпластические процессы в молочной железе отмечаются у 52% больных с гиперпролактинемией, что подчеркивает значительное влияние гормонов на заболевания молочных желез [7]. Исследования показывают корреляцию риска развития ЗНО молочной железы с гиперпролактинемией, в том числе и при длительном периоде наблюдения, продолжительностью в 20 лет. В исследовании [8], оценивающим уровень пролактина в крови у 4689 пациенток на протяжении многих лет, обнаружена прямая связь ЗНО молочной железы с повышением уровня пролактина в крови. У 2468 пациенток в итоге развился рак молочной железы. В результате этого исследования сделан вывод, что риск развития ЗНО молочной железы увеличивается при повышении уровня пролактина более 11 нг/мл [8].

Кроме того, есть данные, что гиперпролактинемия способствует также развитию ЗНО матки и яичников [9].

Мета-анализ, включающий в себя 7 крупных исследований, показал, что у женщин с наиболее высоким уровнем пролактина риск развития ЗНО молочной железы возрастает в 1,16 раза, при этом доверительный интервал (ДИ) 95% составил 1,04–1,29 по сравнению с пациентками с низкими уровнями этого гормона [10].

Другой мета-анализ, включающий 14 исследований относительного риска (ОР) развития ЗНО молочной железы при повышенном уровне пролактина, также подтверждает положительную связь (ОР 1,26; 95% ДИ 1,15–1,37). Необходимо отметить, что эта ассоциация наиболее выражена у постменопаузальных женщин (ОР 1,27; 95% ДИ 1,13–1,43), в то время как у пременопаузальных женщин статистически значимой связи не обнаружено (ОР 0,99; 95% ДИ 0,84–1,16). Кроме того, повышенные уровни пролактина были связаны с развитием эстроген-рецептор-позитивных ЗНО (ER+/PR+) (ОР 1,26; 95% ДИ 1,04–1,53), но не с эстроген-рецептор-отрицательных ER-/PR-опухолей. Это согласуется с данными о синергическом действии эстрадиола и пролактина на клеточную пролиферацию [11].

Эстрадиол осуществляет стимуляцию выработки пролактина. Кроме эстрадиола в этом процессе участвуют вазоинтестинальный пептид и тиреолиберин. Подавление же выработки пролактина осуществляется дофамином. Популяционное исследование Hathaway S.A. et al (2023) показало, что у пременопаузальных женщин уровни пролактина >11 нг/мл были связаны с риском развития опухолей, положительных по pSTAT5 в ядре (ОР 2,30; 95% ДИ 1,02–5,22) и в цитоплазме (ОР 1,64; 95% ДИ 1,01–2,65), но не с ЗНО, негативными по этим маркерам. В связи с этим резонно предположить, что у пременопаузальных женщин пролактин может действовать через путь JAK-STAT (сигнальный путь, который участвует в процессах иммунитета, клеточного деления, клеточной гибели и образования опухоли), хотя у постменопаузальных женщин ассоциации были не зависимы от статуса pSTAT5, что указывает на возможные альтернативные механизмы действия [12].

Существуют и альтернативные сигнальные пути. Пролактин индуцирует активность киназ ERK1/2 с участием семейства киназ JAK2/Src. Эти множественные сигнальные каскады обеспечивают разнообразные биологические эффекты пролактина в клетках рака молочной железы [13].

Пролактин способствует прогрессии и подвижности клеток рака молочной железы путем усиления пролиферации и активного ингибирования апоптоза. Экспериментальные данные показывают, что пролактин действует как мощный фактор выживания клеток рака молочной железы, защищая их от апоптоза, вызванного различными стимулами. Добавление нейтрализующих антител к пролактину индуцирует апоптоз в клеточных линиях рака молочной железы, что подчеркивает важность эндогенного пролактина для выживания клеток [14, 15]. В экспериментальных исследованиях на животных (трансгенных мышах) с повышенным синтезом локального пролактина молочными железами было показано развитие заболеваний желёз, сходных с человеческими (гиперплазия, интраэпителиальная неоплазия, схожая с *carcinoma in situ* у женщин, ER+ и ER- карциномы [16, 17]. В других исследованиях на мышах, у которых был повышен синтез пролактина на фоне неизменного уровня эстрогенов, также были обнаружены метастатические ЗНО молочных желез различных типов, преимущественно ER+ [18].

Некоторые исследователи связывают повышенный уровень пролактина с высокой агрессивностью ЗНО, повышением риска метастазирования и низкой долгосрочной выживаемостью пациентов. Отмечают рост риска развития ER+ ЗНО на 60% на фоне гиперпролактинемии [19]. В исследовании по типу случай–контроль, проведенном Thomin A. et al (2014), в котором оценивался риск возникновения ЗНО молочной железы *in situ* на фоне гиперпролактинемии у 307 пациенток, была определена значимая положительная связь между концентрацией пролактина в плазме крови и риском развития рака *in situ* OR=1,35. ЗНО молочной железы развивалось у пациенток с медианным уровнем пролактина 8,3 нг/мл. Положительная связь между уровнем пролактина и ЗНО молочной железы определялась сильнее у нерожавших пациенток, а также у женщин, повышение уровня пролактина у которых выявлялось менее чем за 4 года до диагноза ЗНО молочной железы [22].

Влияние соматотропного гормона (гормона роста) и инсулиноподобных факторов роста

Соматотропный гормон (СТГ) синтезируется клетками передней доли гипофиза, представляя собой молекулу белка, включающую 191 аминокислотный остаток в единой цепи. Под воздействием СТГ в печени и в других тканях образуются белки – соматомедины. Влияние последних во многом подобно воздействию инсулина на процессы клеточного роста, поэтому их называют инсулиноподобными факторами роста (ИФР) [37]. СТГ и ИФР оказывают существенное влияние на пролиферацию тканей молочной железы. СТГ стимулирует продукцию ИФР, которые, в свою очередь, усиливают пролиферацию клеток [23].

ИФР действуют через рецепторы на поверхности клеток, активируя сигнальные пути, такие, как PI-3K/Akt и MAPK. Кроме того, ИФР влияют на чувствительность клеток рака молочной железы к эстрогенам. В экспериментах у половины (53%) трансгенных мышей с повышенным уровнем СТГ и ИФР-1 наблюдался повышенный риск развития ЗНО молочной железы [24]. Кроме того, введение мышам СТГ или ИФР-1 также приводило к гиперплазии молочной железы [25].

Исследования, проведенные в последние годы, убедительно доказывают связь между высоким уровнем ИФР-1 в плазме крови и риском развития злокачественных опухолей, в том числе, молочной железы, яичников и шейки матки [26–31]. Однако стоит отметить противоречивость данных литературы относительно роли системы ИФР в развитии ЗНО молочной железы. Ряд эпидемиологических исследований связывают этот риск с повышенным уровнем ИФР только в совокупности с менопаузальным статусом [32].

Некоторые авторы сообщают о том, что уровни ИФР не имеют однозначной связи с риском развития ЗНО молочной железы у женщин в пременопаузе, и имеют значение в постменопаузе [33–35]. Johansson H. et al (2004) показали, что при высоком уровне ИФР-1 риск развития ЗНО молочной железы в 2,3 раза выше, чем при низком уровне у женщин в пременопаузе (моложе 50 лет), а также то, что риск значительно повышается с возрастом (ОР составлял 4,58 у женщин в постменопаузе) [36]. В проспективном исследовании Roehlman E.T. et al (1997) показано, что у женщин в периоде перименопаузы уровни ИФР-1 значительно ниже тех, кто находится в пременопаузе, что свидетельствует о независимых от возраста эффектах действия эстрогенов на ось СТГ-ИФР-1 [38]. Поскольку тканями-мишенями для СТГ и ИФР-1 являются миоэпителий, эндометрий, яичники и

эпителий молочных желёз [39], то гинекологические заболевания, в том числе и ЗНО, могут быть результатом патологической гиперпродукции СТГ и ИФР-1, а также сопутствующей гиперпролактинемии [40].

При акромегалии длительное сохранение активности СТГ и ИФР-1 способствует развитию гипертрофических и гиперпластических процессов в органах-мишенях женской репродуктивной системы, что выливается в итоге в гипертрофию яичников, развитие миомы матки и фиброзно-кистозной мастопатии, а также ЗНО молочной железы [37, 40]. В крупном исследовании, включающем 400 тыс. чел., у женщин с повышенным уровнем ИФР-1 выявлен рост риска ЗНО молочной железы, что подтверждает роль ИФР-1 в качестве стимулирующего фактора, который может способствовать неконтролируемой пролиферации клеток [41].

Ещё одно крупное исследование, проведенное Международным агентством по исследованию рака (IARC), включающее 230 тыс. женщин, показало связь повышенного уровня ИФР-1 и развития ЗНО молочной железы [42]. Крупное исследование UK Biobank – 206 тыс. женщин – также выявило связь высоких концентраций ИФР-1 с риском развития рака молочной железы. У женщин с концентрацией ИФР-1 в верхнем квантиле (20%) наблюдался в 1,24 раза больший риск развития ЗНО молочной железы, по сравнению с теми, у которых концентрация находилась в нижнем квантиле. Авторы показали, что каждое увеличение концентрации ИФР-1 на 5 нмоль/л ассоциируется с увеличением риска в 1,11 раза. Результаты были актуальны как для пременопаузальных женщин, так и постменопаузальных. Важно отметить, что ряд исследований показывает существенный вклад СТГ в метастазирование ЗНО молочной железы [43].

Влияние фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов

Работа репродуктивной системы – тонкий механизм, на который влияет множество различных гормонов. Однако главный регулятор её функций – гонадотропины, которые вырабатывает гипофиз. Их задача – регуляция работы репродуктивной системы и стимулирование выработки половых гормонов (эстрогенов, тестостерона и других).

Ни ФСГ, ни ЛГ не влияют непосредственно на молочную железу. Это два ключевых гонадотропных гормона, которые синтезируются в передней доле гипофиза и регулируют работу яичников. Они контролируют синтез и ароматизацию андрогенов, т.е. производство эстрогена и прогестерона. Эстроген и прогестерон в свою очередь играют важную роль в развитии и функционировании молочной железы, они отвечают за стимуляцию роста и пролиферации клеток молочных желёз, подготавливают их к лактации. Их уровни циклично меняются во время менструального цикла [4, 6].

Фолликулостимулирующий или фоллитропин (ФСГ), – гормон передней доли гипофиза. Вырабатывается базофильными клетками второго типа наряду с лютеинизирующим гормоном. Образование и освобождение ФСГ стимулируется гипоталамическим декапептидом – гонадотропин-рилизинг-гормоном. ФСГ связывается с рецепторами на мембранах клеток-мишеней в яичниках, ускоряя развитие фолликулов и образование эстрогенов.

В возрасте старше 21 года в фолликулярную фазу концентрация гормона составляет от 1,37 до 9,90 мЕд/мл, а во время овуляции – от 6,17 до 17,20 мЕд/мл. В этом случае говорят о физиологических причинах повышенного ФСГ. Наиболее высокая концентрация гормона отмеча-

ется в период постменопаузы – от 19,3 до 100,60 мЕд/мл. У женщин старше 35–40 лет, входящих в пременопаузу, высокое содержание ФСГ свидетельствует о снижении овариального резерва. При этом сам по себе гормон не оказывает вредного влияния на организм и не нарушает работу органов и систем. Он является диагностическим фактором, по которому мы можем судить об общем состоянии репродуктивной функции.

По последним данным, основным фактором, стимулирующим клетки эстрогензависимых органов к патологическому росту, является не уровень эстрогенов как таковой, а нарушение баланса метаболитов, имеющих различную способность активировать клеточную пролиферацию. Экспериментальные данные свидетельствуют о необходимости поддержания баланса между этими метаболитами, в которых концентрация 2-гидроксистерона (2-OHE1) превышает концентрацию 16 α -гидроксистерона (16 α -OHE1) по крайней мере в 2 раза и более.

Центральная роль стероидных гормонов в этиологии рака молочной железы хорошо известна. Механизм данного явления заключается в функции этих гормонов (рост и пролиферация) и наличии большого количества стероидных рецепторов в ткани молочной железы, что может приводить к развитию гормон-зависимых ЗНО [44]. Гормонально-зависимые процессы, такие как эпителиально-мезенхимальный переход, также могут способствовать инвазии и метастазированию ЗНО молочной железы [45]. В обзоре литературы, обобщающем эпидемиологические данные об эстрогене и прогестероне, пролактине и ИФР, с последующим риском рака молочной железы у женщин в постменопаузе была подтверждена ассоциация эстрогенов с повышенным риском ЗНО молочной железы [46]. По данным обзора, высокий уровень эстрогенов у женщин в постменопаузе увеличивает риск развития ЗНО молочной железы в 2–3 раза. Авторы утверждают, что высокий прогестерон также может ассоциироваться с ЗНО молочной железы, но указывают на недостаток исследований в данной области на момент публикации. Особенно высокий риск имеют женщины в пременопаузе (нарушение гормонального баланса) и постменопаузе, когда происходит старение молочных желёз, из-за снижения уровней эстрогенов и прогестерона, также в этих процессах играет важную роль фактор наличия у женщины ожирения, так называемый «парадокс ожирения» [47].

В исследование Бабаевой Н.А. и др. (2013) вошли 90 женщин в периоде постменопаузы без анамнестических данных о наличии ЗНО, 60 больных ЗНО молочной железы, 60 – ЗНО эндометрия, 67 больных с эпителиальными ЗНО яичников. Авторы определяли концентрации 2-OHE1 и 16 α -OHE1. У большинства больных ЗНО эндометрия, яичников и молочной железы, особенно в сочетании с повышенным индексом массы тела, метаболизм эстрогенов ориентирован на синтез «канцерогенных метаболитов». Соотношение 2-OHE1/16 α -OHE1 является надёжным биомаркером при определении риска развития эстрогензависимых опухолей [48, 49]. Анализ результатов исследования дает возможность сделать вывод о том, что у больных ЗНО женской репродуктивной системы и молочных желёз, в отличие от здоровых женщин, метаболизм эстрогенов ориентирован на продукцию «агрессивного» метаболита 16 α -ОН.

Рак органов женской репродуктивной сферы (эндометрия, яичников) и молочных желёз, может быть связан с гормональными нарушениями. Так, например, ЗНО эндометрия развивается в условиях избытка эстрогенов, что провоцирует усиленную клеточную пролиферацию,

на фоне чего здоровые клетки могут трансформироваться в злокачественные. Рак яичников сопровождается длительно повышенным уровнем эстрогенов, который изменяет чувствительную к этому гормону овариальную ткань, в результате чего её клетки начинают бесконтрольно размножаться. Женщины, принимающие эстроген без прогестерона в рамках гормональной заместительной терапии, имеют повышенный риск развития рака эндометрия [49].

Закключение

Исследования, проведенные учеными разных стран, наглядно демонстрируют, что уровень гормонов гипофиза влияет на формирование опухолей, их биологические свойства и прогноз заболевания. Данные литературы весьма убедительно иллюстрируют важную роль гормонов гипофиза (пролактина и СТГ, через ось СТГ-ИФР-1) в развитии, прогрессировании и метастазировании ЗНО молочной железы. Эпидемиологические, молекулярные и клинические исследования подтверждают, что гормоны гипофиза, действуя через сложные сигнальные пути, влияют на пролиферацию клеток, механизмы апоптоза, ангиогенез. Систематизация этих данных создает теоретическую основу, необходимую для создания дозиметрической модели облучения гипофиза и оценки доз облучения на гипофиз в УКАОН.

Роль гипофизарных гормонов различается в зависимости от подтипа ЗНО и менопаузального статуса. Пролактин особенно ассоциирован с ER-позитивными постменопаузальными ЗНО. Ось СТГ-ИФР-1 также связана с ER-позитивным ЗНО молочной железы и влияет на агрессивные характеристики опухоли. Таким образом, состояние гормонального фона играет ключевую роль в возникновении и развитии злокачественных новообразований женской репродуктивной системы и молочных желез. Дальнейшее изучение этих ассоциаций в совокупности с количественной оценкой доз облучения гипофиза позволит в конечном итоге оценить радиогенный риск развития этих новообразований с учетом новых факторов.

Нарушения выработки гормонов гипофиза могут быть вызваны различными внутренними и внешними факторами такими как старение, образ жизни, различные заболевания. Радиационное воздействие также является одним из известных факторов, который может привести к эндокринным нарушениям [3]. Эти послед-

ствия хорошо изучены для острого и фракционированного облучения, при этом на данный момент недостаточно изучены для хронического облучения, в том числе из-за сложностей, связанными с оценкой доз на гипофиз. Изучение радиогенных рисков развития ЗНО определенных локализаций в эпидемиологических когортах проводится с учетом органных доз облучения. Однако стохастические эффекты малых и средних доз, вызывающих развитие онкологических заболеваний, могут явиться следствием опосредованного влияния радиационного воздействия, приводящего к нарушению гормонального статуса. Орган-мишень может не совпадать с локализацией опухоли и это может значительно повлиять на результат анализа связи онкопатологии с воздействием радиационной дозы в случае неравномерного облучения организма.

Ранее в нашем центре проводилась работа по изучению радиогенного риска развития ЗНО молочной железы в зависимости от поглощенной дозы на молочную железу [50], а также риска развития онкологических заболеваний репродуктивных органов у женщин Уральской когорты аварийно-облученного населения в зависимости от доз на матку и яичники [51]. В связи с тем, что облучение гипофиза может привести к нарушению его функции, и вызвать снижение или повышение выработки тех или иных гормонов [52–56], влияющих на риск развития гормонозависимых ЗНО (молочной железы, матки, яичников), считаем целесообразным и важным исследовать зависимость риска развития данных ЗНО от дозы на гипофиз. Именно знание патогенетических механизмов, обобщенное в данной статье, является необходимым условием для корректной интерпретации результатов этого исследования.

Для выполнения данной задачи в ЮУрФНЦ МБ планируется создание дозиметрической модели облучения гипофиза, с последующей оценкой доз облучения на гипофиз у облученного населения Южного Урала, что позволит проанализировать радиогенный риск развития гормонально-обусловленных ЗНО женской репродуктивной системы с учетом не только доз на эти органы, но также и с учетом доз на гипофиз. Таким образом, комплексный подход, сочетающий анализ гормональных механизмов и количественную оценку доз облучения гипофиза, позволит в дальнейшем более точно оценить радиогенный риск развития ЗНО у аварийно-облученного населения.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Ferlay J., Ervik M., Lam F., Laversanne M., Colombet M., Mery L., et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. 2024. URL: <https://gco.iarc.who.int/today> (Date of access 10.09.2025).
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ», Минздрава России, 2025. 275 с. [Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. *Zlokachestvennyye Novooorzovaniya v Rossii v 2014 Godu (Zabolevayemost' i Smertnost')* = Malignant Neoplasms in Russia in 2014 (Incidence and Mortality). Moscow, Moskovskiy Nauchno-Issledovatel'skiy Onkologicheskii Institut im. P.A. Gertsena Minzdrava Rossii Publ., 2025. 275 p. (In Russ.)].
3. Публикация 118 МКРЗ. Отчет МКРЗ по тканевым реакциям, ранним и отдаленным эффектам в нормальных тканях и органах – пороговые дозы для тканевых реакций в контексте радиационной защиты. Челябинск, 2012. 384 с. [Publikatsiya 118 MKRZ. *Otchet MKRZ po Tkaneyum Reaktsiyam, Rannim i Otdalennym Effektam v Normal'nykh Tkanyakh i Organakh – Porogovyye Dozy dlya Tkaneyum Reaktsiy v*
4. Kontekste Radiatsionnoy Zashchity = ICRP Publication 118. ICRP Report on Tissue Reactions and Early and Late Effects in Normal Tissues and Organs – Threshold Doses for Tissue Reactions in the Context of Radiation Protection. Chelyabinsk, 2012. 384 p. (In Russ.)].
5. Мотузко Н.С., Никитин Ю.И. Физиология гипоталамо-гипофизарно-оваральной системы: Учебно-методическое пособие. Витебск: Витебская государственная академия ветеринарной медицины, 2002. 15 с. [Motuzko N.S., Nikitin Yu.I. *Fiziologiya Gipotalamo-Gipofizarno-Ovaral'noy Sistemy* = Physiology of the Hypothalamic-Pituitary-Ovarian System. Textbook. Vitebsk, Vitebskaya Gosudarstvennaya Akademiya Veterinarnoy Meditsiny Publ., 2002. 15 p. (In Russ.)].
6. GRANDARS. URL: <https://www.grandars.ru/college/medicina/gipotalamo-gipofizarnaya-sistema.html> (Date of access 10.09.2025).
7. Гинекология. Национальное руководство. Краткое издание / Под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, И.Б. Манухина. М.: ГЭОТАР Медиа, 2013. 704 с. [Ginekologiya = Gynecology. National Leadership. Brief Edition. Ed. G.M. Savelyeva, G.T.

- Sukhikh, I.B. Manukhin. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2013. 704 p. (In Russ.)).
7. Андреева, Е.Н. Хамошина М.Б. Гиперпролактинемия и заболевания молочных желез // Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. 2010. №1. С. 3–6 [Andreyeva, Ye.N. Khamoshina M.B. Hyperprolactinemia and Diseases of the Mammary Glands. *Effektivnaya Farmakoterapiya v Akusherstve i Ginekologii* = Effective Pharmacotherapy in Obstetrics and Gynecology. 2010;1:3–6 (In Russ.)].
 8. Tworoger S.S., Eliassen A.H., Zhang X., Qian J., Sluss P.M., Rosner B.A., et al. A 20-Year Prospective Study of Plasma Prolactin as a Risk Marker of Breast Cancer Development. *Cancer Res.* 2013;73;15:4810–4819. Doi: 10.1158/0008-5472.CAN-13-0665.
 9. Berinder K., Akre O., Granath F., Hulting A.L. Cancer Risk in Hyper-Prolactinemia Patients: A Population-Based Cohort Study. *Eur. J. Endocrinol.* 2011;165;2:209–215. Doi: 10.1530/EJE-11-0076.
 10. Wang M., Wu X., Chai F., Zhang Y., Jiang J. Plasma Prolactin and Breast Cancer Risk: a Meta-Analysis. *Sci Rep.* 2016 May 17;6:25998. Doi: 10.1038/srep25998.
 11. Aranha A.F., Dos Anjos L.G., Turri J.A.O., Simões R.S., Maciel G.A.R., Baracat E.C., et al. Impact of the Prolactin Levels in Breast Cancer: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Gynecol Endocrinol.* 2022;38;5:385-390. Doi: 10.1080/09513590.2022.2047173.
 12. Hathaway C.A., Rice M.S., Collins L.C., Chen D., Frank D.A., Walker S., et al. Prolactin Levels and Breast Cancer Risk by Tumor Expression of Prolactin-Related Markers. *Breast Cancer Res.* 2023;25;1:24. Doi: 10.1186/s13058-023-01618-3.
 13. Gribble J.M., Zot P., Olex A.L., Hedrick S.E., Harrell J.C., Wock A.E., et al. The Human Intermediate Prolactin Receptor is a Mammary Proto-Oncogene. *NPJ Breast Cancer.* 2021;7;1:37. Doi: 10.1038/s41523-021-00243-7.
 14. Perks C.M., Keith A.J., Goodhew K.L., Savage P.B., Winters Z.E., Holly J.M. Prolactin Acts as a Potent Survival Factor for Human Breast Cancer Cell Lines. *Br J Cancer.* 2004;91;2:305-311. Doi: 10.1038/sj.bjc.6601947.
 15. McHale K., Tomaszewski J.E., Puthiyaveetil R., LiVolsi V.A., Clevenger C. V. Altered Expression of Prolactin Receptor-Associated Signaling Proteins in Human Breast Carcinoma. *Mod Pathol.* 2008;21:565–571. Doi: 10.1038/modpathol.2008.7.
 16. Tworoger S.S., Hankinson S.E. Prolactin and Breast Cancer Etiology: an Epidemiologic Perspective. *J. Mammary Gland Biol. Neoplasia.* 2008;13;1:41-53. Doi: 10.1007/s10911-008-9063-y.
 17. Подзолкова Н.М., Сумятина Л.В., Мохова Ю.А. Пролактин и молочные железы. Новые данные рандомизированных исследований // Акушерство и гинекология. 2015. №12. С. 46-50 [Podzolkova N.M., Sumyatina L.V., Mokhova Yu.A. Prolactin and Mammary Glands. New Data from Randomized Trials. *Akusherstvo i Ginekologiya* = Obstetrics and Gynecology. 2015;12:46-50 (In Russ.)].
 18. Barcus C.E., Keely P.J., Eliceiri K.W., Schuler L.A. Stiff Collagen Matrices Increase Tumorigenic Prolactin Signaling in Breast Cancer Cells. *J. Biol. Chem.* 2013;288;18:12722-32. Doi: 10.1074/jbc.M112.447631.
 19. Naderi A. Prolactin-Induced Protein in Breast Cancer. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2015;846:189-200. Doi: 10.1007/978-3-319-12114-7_8.
 20. Wang D.Y., De Stavola B.L., Bulbrook R.D., Allen D.S., Kwa H.G., Fentiman I.S. et al. Relationship of Blood Prolactin Levels and the Risk of Subsequent Breast Cancer. *Int. J. Epidemiol.* 1992;21;2:214-21. Doi: 10.1093/ije/21.2.214.
 21. Tikk K., Sookthai D., Johnson T., Rinaldi S., Romieu I., Tjønneland A., et al. Circulating Prolactin and Breast Cancer Risk among Pre- and Postmenopausal Women in the EPIC Cohort. *Ann. Oncol.* 2014;25;7:1422-8. Doi: 10.1093/annonc/mdu150.
 22. Thomin A., Friszer S., Fajac A., Daraï É., Chabbert-Buffet N. Hormonal Prevention of Breast Cancer. *Ann. Endocrinol.* 2014;75;3:148-55. Doi: 10.1016/j.ando.2014.04.012.
 23. Ильюченко А.К., Мачехина Л.В., Стражеско И.Д., Ткачева О.Н. Роль ИФР-1/СТГ в процессах старения и развитии возраст-ассоциированных заболеваний // Ожирение и метаболизм. 2023. Т.20. №2. С. 149-157 [Il'yushchenko A.K., Machekhina L.V., Strazhesko I.D., Tkacheva O.N. The Role of IGF-1/STH in the Aging Process and the Development of Age-Associated Diseases. *Ozhireniye i Metabolizm* = Obesity and Metabolism. 2023;20;2:149-157 (In Russ.)]. Doi: 10.14341/omet12934.
 24. Yakar S., Leroith D., Brodt P. The Role of the Growth Hormone/Insulin-Like Growth Factor Axis in Tumor Growth and Progression: Lessons from Animal Models. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2005;16:407-420. Doi: 10.1016/j.cytogfr.2005.01.010.
 25. Ibrahim Y.H., Yee D. Insulin-Like Growth Factor-I and Breast Cancer Therapy. *Clin. Cancer Res.* 2005;11;2:944-950.
 26. Eng-wong J., Hursting S.D., Venzon D., Perkins S.N., Zujewski J.A. Effect of Raloxifene on Insulin-Like Growth Factor-i, Insulin-Like Growth Factor Binding Protein-3, and Leptin in Premenopausal Women at High risk for Developing Breast Cancer. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2003;12:1468-1473.
 27. Gu F., Schumacher F.R., Canzian F., Allen N.E., Albanes D., Berg C.D., et al. Eighteen Insulin-Like Growth Factor Pathway Genes, Circulating Levels of IGF-I and its Binding Protein, and Risk of Prostate and Breast Cancer. *Cancer Epidemiol. Bio-Markers Prev.* 2010;19;11:2877-2887. Doi: 10.1158/1055-9965.EPI-10-0507.
 28. Jameel J.K., Rao V.S., Cawkwell L., Drew P.J. Radioresistance in Carcinoma of the Breast. *Breast.* 2004;13;6:452-460. Doi: 10.1016/j.breast.2004.08.004.
 29. Vestey S.B., Perks C.M., Sen Ch., Calder C.J., Holly J.M., Winters Z.E. Immunohistochemical Expression of Insulin-Like Growth Factor Binding Protein-3 in Invasive Breast Cancers and Ductal Carcinoma in Situ: Implications for Clinicopathology and Patient Outcome. *Breast Cancer Res.* 2005;7;1:119-129. Doi: 10.1186/bcr963.
 30. Weiss J.M., Huang W.Y., Rinaldi S., et al. IGF-1 and IGFBP-3: Risk of Prostate Cancer among Men in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial. *Int. J. Cancer.* 2007;121;10:2267-2273. Doi: 10.1002/ijc.22921.
 31. Werner H., Bruchim I. Basic and Clinical Significance of IGF-I-Induced Signatures in Cancer. *BMC Med.* 2010;8;1:2-18. Doi: 10.1186/1741-7015-8-2.
 32. Key T.J., Appleby P.N., Reeves G.K., Roddam A.W., et al. Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group, Insulin-like Growth Factor 1 (IGF1), IGF Binding Protein 3 (IGFBP3), and Breast Cancer Risk: Pooled Individual Data Analysis of 17 Prospective Studies. *Lancet Oncol.* 2010;11;6:530-542. Doi: 10.1016/S1470-2045(10)70095-4.
 33. Baglietto L., English D.R., Hopper J.L., Morris H.A., Tilley W.D., Giles G.G. Circulating Insulin-Like Growth Factor-I and Binding Protein-3 and the Risk of Breast Cancer. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2007;16;4:763-768. Doi: 10.1158/1055-9965.
 34. Kahan Z., Gardi J., Nvari T., Földesi I., Hajnal-Papp R., Ormándi K., et al. Elevated Levels of Circulating Insulin-Like Growth Factor-I, Igf-Binding Globulin-3 and Testosterone Predict Hormone-Dependent Breast Cancer in Postmenopausal Women: a Case-Control Study. *Int. J. Oncol.* 2006;29;1:193-200.
 35. Probst-Hensch N.M., Steiner J.H., Schraml P., Varga Z., Zürrer-Härdi U., Storz M., et al. IGFBP2 and IGFBP3 Protein Expressions in Human Breast Cancer: Association with Hormonal Factors and Obesity. *Clin. Cancer Res.* 2010;16;3:1025-1032. Doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-0957.
 36. Johansson H., Baglietto L., Guerrieri-Gonzaga A., Bonanni B., Mariette F., Macis D., et al. Factors Associated with Circulating Levels of Insulin-Like Growth Factor-I and Insulin-Like Growth Factor Binding Protein-3 in 740 Women at Risk for Breast Cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 2004;88;1:63-73. Doi: 10.1007/s10549-004-0746-9.
 37. Зайдиева Я.З., Руфатова А.В. Взаимосвязь эстрогенов, гормонов роста и инсулиноподобного фактора роста 1-го типа у здоровых женщин и женщин, больных акромегалией, в постменопаузе. Российский вестник акушера-гинеколога. 2014. Т.14. №5. С. 32-38 [Zaydiyeva Ya.Z., Rifatova A.V. The Relationship between Estrogens, Growth Hormones, and Insulin-Like Growth Factor Type 1 in Healthy Women and Women with Acromegaly in Postmenopause. *Rossiyskiy Vest-*

- nik Akushera-Ginekologa = Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist. 2014;14;5:32-38 (In Russ.)).
38. Poehlman E.T., Toth M.J., Ades P.A., Rosen C.J. Menopause Associated Changes in Plasma Lipids, Insulin-Like Growth Factor I and Blood Pressure: a Longitudinal Study. *Eur J Clin Invest.* 1997;27;4:322-326. Doi: 10.1111/j.1365-2362.2005.01498.x.
 39. Tagliafico A., Calabrese M., Tagliafico G., Resmini E., Martinoli C., Rebora A., et al. Increased Mammographic Breast Density in Acromegaly: Quantitative and Qualitative Assessment. *Eur J Endocrinol.* 2011;164:335-340. Doi: 10.1530/EJE-10-0896.
 40. Иловайская И.А., Макарова Н.Л. Нарушения репродуктивной системы у больных акромегалией // Фарматека. 2008. №17. С. 45-49 [Ilovayskaya I.A., Makarova N.L. Reproductive System Disorders in Patients with Acromegaly. *Farmateka* = Pharmateka. 2008;17:45-49 (In Russ.)].
 41. Murphy N., Carreras-Torres R., Song M., Chan A.T., Martin R.M., Papadimitriou N., et al. Circulating Levels of Insulin-like Growth Factor 1 and Insulin-like Growth Factor Binding Protein 3 Associate with Risk of Colorectal Cancer Based on Serologic and Mendelian Randomization Analyses. *Gastroenterology.* 2020;158;5:1300-1312. Doi: 10.1053/j.gastro.2019.12.020.
 42. Murphy N., Knuppel A., Papadimitriou N., Martin R.M., Tsilidis K.K., Smith-Byrne K., et al. Insulin-Like Growth Factor-1, Insulin-Like Growth Factor-Binding Protein-3, and Breast Cancer Risk: Observational and Mendelian Randomization Analyses with ~430000 Women. *Ann Oncol.* 2020;31;5:641-649. Doi:10.1016/j.annonc.2020.01.066.
 43. Subramani R., Nandy S.B., Pedroza D.A., Lakshmanaswamy R. Role of Growth Hormone in Breast Cancer. *Endocrinology.* 2017;158;6:1543-1555. Doi: 10.1210/en.2016-1928.
 44. Levin E.R. Extranuclear Steroid Receptors are Essential for Steroid Hormone Actions. *Annu Rev Med.* 2015;66:271-80. Doi: 10.1146/annurev-med-050913-021703.
 45. Ingthorsson S., Traustadottir G.A., Gudjonsson T. Breast Morphogenesis: from Normal Development to Cancer. *Adv Exp Med Biol.* 2025;1464:29-44. Doi: 10.1007/978-3-031-70875-6_3.
 46. Hankinson S.E. Endogenous Hormones and Risk of Breast Cancer in Postmenopausal Women. *Breast Dis.* 2005-2006;24:3-15. Doi: 10.3233/bd-2006-24102.
 47. Dowsett M., Folkard E. Reduced Progesterone Levels Explain the Reduced Risk of Breast Cancer in Obese Premenopausal Women: a New Hypothesis. *Breast Cancer Res Treat.* 2015;149;1:1-4. Doi: 10.1007/s10549-014-3211-4.
 48. Бабаева Н.А., Ашрафян Л.А., Антонова И.Б., Моцкобили Т.А., Лыстик А.В. Роль метаболитов эстрогенов в патогенезе рака молочной железы, эндометрия и яичников // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России. 2013. №1. С. 2 [Babayeva N.A., Ashrafyan L.A., Antonova I.B., Motskobili T.A., Lyustik A.V. The Role of Estrogen Metabolites in the Pathogenesis of Breast, Endometrial and Ovarian Cancer. *Vestnik Rossiyskogo Nauchnogo Tsentra Rentgenoradiologii Minzdrava Rossii* = Bulletin of the Russian Scientific Center of Roentgenology and Radiology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2013;1:2 (In Russ.)].
 49. Бабаева Н.А., Ашрафян Л.А., Антонова И.Б., Алешикова О.И., Ивашина С.В. Роль гормональных нарушений в канцерогенезе опухолей женской репродуктивной системы // Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения. 2017. Т.1. №15. С. 76-82 [Babayeva N.A., Ashrafyan L.A., Antonova I.B., Aleshikova O.I., Ivashina S.V. The Role of Hormonal Disorders in the Carcinogenesis of Tumors of the Female Reproductive System. *Akusherstvo i Ginekologiya: Novosti. Mneniya. Obucheniya* = Obstetrics and Gynecology: News. Opinions. Training. 2017;1;15:76-82 (In Russ.)].
 50. Крестинина Л.Ю., Микрюкова Л.Д., Шалагинов С.А., Силкин С.С., Епифанова С.Б. и др. Риск заболеваемости раком молочной железы у аварийно-облученных лиц Южного Урала // Радиационная гигиена. 2021. Т.14. №3. С. 69-79 [Krestinina L.Yu., Mikryukova L.D., Shalaginov S.A., Silkin S.S., Yepifanova S.B., et al. Risk of Breast Cancer in Accidentally Irradiated Individuals in the Southern Urals. *Radiatsionnaya Gigiyena* = Radiation Hygiene. 2021;14;3:69-79 (In Russ.)]. Doi: 10.21514/1998-426X-2021-14-3-69-79.
 51. Крестинина Л.Ю., Силкин С.С. Риск онкологических заболеваний репродуктивных органов у женщин Уральского когорты аварийно-облученного населения: 1956–2019 // Радиационная гигиена. 2023. Т.16. №1. С. 91-103 [Krestinina L.Yu., Silkin S.S. Risk of Oncological Diseases of the Reproductive Organs in Women of the Ural Cohort of the Accident-Irradiated Population: 1956–2019. *Radiatsionnaya Gigiyena* = Radiation Hygiene. 2023;16;1:91-103 (In Russ.)]. Doi: 10.21514/1998-426X-2023-16-1-91-103.
 52. Ajmal A., McKean E., Sullivan S., Barkan A. Decreased Quality of life (QoL) in Hypopituitary Patients: Involvement of Glucocorticoid Replacement and Radiation Therapy. *Pituitary.* 2018;21;6:624–630. Doi: 10.1007/s11102-018-0918-y.
 53. Appelman-Dijkstra N.M., Kokshoorn N.E., Dekkers O.M., Neelis K.J., Biermasz N.R., et al. Pituitary Dysfunction in Adult Patients after Cranial Radiotherapy: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96;8:2330–2340. Doi: 10.1210/jc.2011-0306.
 54. Agha A., Sherlock M., Brennan S., O'Connor S.A., O'Sullivan E., et al. Hypothalamic-Pituitary Dysfunction after Irradiation of Nonpituitary Brain Tumors in Adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90;12:6355–6360. Doi: 10.1210/jc.2005-1525.
 55. Lam K.S., Tse V.K., Wang C., Yeung R.T., Ho J.H. Effects of Cranial Irradiation on Hypothalamic-pituitary Function – a 5-Year Longitudinal Study in Patients with Nasopharyngeal Carcinoma. *Q J Med.* 1991;78;286:165–176.
 56. VanKoeveering K.K., Sabetsarvestani K., Sullivan S.E., Barkan A., Mierzwa M., et al. Pituitary Dysfunction after Radiation for Anterior Skull Base Malignancies: Incidence and Screening. *J Neurol Surg B Skull Base.* 2020;81;1:75–81. Doi: 10.1055/s-0039-1679893.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУН ЮУрФНЦ МБ ФМБА России на 2025 год и на плановый период 2026 и 2027 гг.

Участие авторов. Силкин С.С.: концепция, поиск литературы, анализ литературы, написание рукописи; Завьялов Д.А.: поиск литературы, анализ литературы, редактирование рукописи.

Поступила: 20.04.2026. Принята к публикации: 25.05.2026.

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

Financing. The work was carried out as part of the state assignment of the South Ural Federal Scientific Center for Biomedical Problems of the Federal Medical and Biological Agency of Russia for 2025 and the planning period of 2026 and 2027.

Contribution. Silkin S.S.: concept, literature search, literature analysis, and manuscript writing; Zavyalov D.A.: literature search, literature analysis, and manuscript editing.

Article received: 20.04.2026. Accepted for publication: 25.05.2026.