

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2025-5-3-80-88>

Влияние химиотерапевтического лечения на гормональную функцию гипоталамуса у детей пубертатного возраста с лимфомой Ходжкина

Д.А. Джавадов^{1,2}, Е.М. Франциянц¹, В.А. Бандовкина¹, Ю.Ю. Козель¹, В.В. Дмитриева¹, О.В. Козюк¹, С.Н. Димитриади^{1,2}, Г.А. Мкртчян¹, К.С. Асланян³

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России; Россия, 344037 Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63;

²ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 344022 Ростов-на-Дону, пр-кт Нахичеванский, 29;

³ГБУ РО «Областная детская клиническая больница»; Россия, 344015 Ростов-на-Дону, ул. 339-й Стрелковой Дивизии, 14

Контакты: Даниил Арифович Джавадов dda.onco@yandex.ru

Введение. Эндокринные нарушения у детей, перенесших онкологические заболевания, представляют собой значимые отдаленные последствия противоопухолевой терапии. Несмотря на актуальность проблемы, степень изученности влияния химиотерапии (ХТ) на гормональную функцию гипоталамуса у детей пубертатного возраста с лимфомой Ходжкина (ЛХ) остается недостаточной.

Цель исследования — изучить уровни гипоталамических гормонов (соматотропного (СТГ), тиреотропного (ТТГ), адренокортикотропного (АКТГ), лютеинизирующего (ЛГ), фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов, пролактина) в крови у детей пубертатного возраста с ЛХ до начала ХТ и после ее окончания.

Материалы и методы. В исследование были включены дети ($n = 40$) пубертатного возраста (от 11 до 17 лет, медиана 13,65 года), обоих полов (20 (50 %) мальчиков и 20 (50 %) девочек) с ЛХ (основная группа). Контрольную группу составили условно здоровые дети ($n = 40$) в возрасте от 11 до 17 лет (медиана 15,25 года) в равном половом соотношении. В образцах крови у детей основной группы до начала и после завершения курсов ХТ (до проведения лучевой терапии) с использованием стандартных наборов, применяемых в радиоиммунном и иммуноферментном анализе, определяли уровни гормонов гипоталамуса (СТГ, ТТГ, АКТГ, ЛГ, ФСГ, пролактин). В качестве нормы использовали средние уровни гормонов гипоталамуса, полученные из образцов крови условно здоровых детей ($n = 40$) пубертатного возраста. Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Statistica 10.

Результаты. До лечения уровни ЛГ, ФСГ и соотношение ЛГ/ФСГ у девочек с ЛХ были выше нормы в 1,8; 1,4 и 1,3 раза соответственно ($p < 0,05$). Значения СТГ и АКТГ находились ниже нормы в 1,6 и 3,1 раза соответственно ($p < 0,05$). После завершения курсов ХТ было зафиксировано снижение уровня ЛГ в 2,8 раза по сравнению с исходным и в 1,5 раза относительно нормы на фоне повышенного уровня ФСГ, который превышал норму в 1,6 раза ($p < 0,05$). Показатель соотношения ЛГ/ФСГ снизился в 2,6 раза относительно нормы и в 3,2 раза по сравнению с исходным значением. Концентрация пролактина после ХТ превышала норму в 1,7 раза и исходный уровень — в 1,5 раза ($p < 0,05$). Уровень СТГ снизился в 7,8 раза по сравнению с нормой и был в 4,8 раза ниже исходного значения. В то же время уровень АКТГ увеличился в 6,7 раза по сравнению с исходным значением и в 2 раза превышал норму.

У мальчиков с ЛХ до лечения уровень ЛГ и соотношение ЛГ/ФСГ были ниже нормы в 1,5 и 1,4 раза соответственно ($p < 0,05$). Концентрация пролактина была выше нормы в 1,8 раза ($p < 0,05$). Уровень СТГ был ниже нормы в 3,6 раза. После завершения курсов ХТ зафиксировано увеличение уровня ЛГ в 1,4 раза по сравнению с исходным уровнем, что соответствовало референсным значениям ($p < 0,05$).

В зависимости от уровня ФСГ в крови пациентов разделили на 2 подгруппы: у 50 % детей показатель достигал нормы, тогда как у остальных наблюдалось резкое увеличение уровня ФСГ — в 10 раз выше нормы. Соотношение ЛГ/ФСГ у детей 1-й подгруппы оставалось в пределах нормы, а у детей 2-й подгруппы — ниже в 11 раз по сравнению с нормой и в 7,8 раза относительно исходного уровня. После лечения концентрация пролактина превышала нормальные значения в 3,6 раза и исходный уровень в 2 раза. Уровень СТГ увеличился в 3 раза по сравнению с исходным и достиг нормы. Концентрация АКТГ превышала норму и исходный уровень в 2 раза. Значение ТТГ снизилось по сравнению с нормой и исходным уровнем в 1,8 раза ($p < 0,05$).

Заключение. Развитие ЛХ у детей пубертатного возраста сопровождается угнетением работы одного из основных центральных регуляторных звеньев — аденогипоталамуса — и нарушением баланса синтеза его клетками тропных гормонов. Противоопухолевое лечение в большинстве случаев не оказывает нормализующего воздействия на уровень тропных гормонов, что может быть связано как с ответом основных регуляторных эндокринных осей, так и с наличием в крови тропных гормонов, синтезирующихся экстрагипоталамусно.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, подростки, гормоны, гипофиз, соматотропин, тиреотропный гормон, лютеинизирующий гормон, фолликулостимулирующий гормон, пролактин

Для цитирования: Джавадов Д.А., Франциянц Е.М., Бандовкина В.А. и др. Влияние химиотерапевтического лечения на гормональную функцию гипофиза у детей пубертатного возраста с лимфомой Ходжкина. MD-Onco 2025;5(3):80–8.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2025-5-3-80-88>

The impact of chemotherapy on pituitary hormonal function in pubertal children with Hodgkin's lymphoma

D.A. Dzhabadov^{1, 2}, E.M. Frantsiyants¹, V.A. Bandovkina¹, Yu. Yu. Kozel¹, V.V. Dmitrieva¹, O.V. Kozyuk¹, S.N. Dimitriadi^{1, 2}, G.A. Mkrtchyan¹, K.S. Aslanyan³

¹National Medical Research Centre for Oncology, Ministry of Health of Russia; 63 14th Line St., Rostov-on-Don 344037, Russia;

²Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia; 29 Nakhichevsky Ave., Rostov-on-Don 344022, Russia;

³Regional Children's Clinical Hospital; 14 339th Strelkovoy Divizii St., Rostov-on-Don 344015, Russia

Contacts: Daniil Arifovich Dzhabadov dda.onco@yandex.ru

Background. Endocrine disorders are a significant long-term complication in children who have undergone anti-cancer treatment. Despite the relevance of this issue, the effects of chemotherapy (CT) on pituitary hormonal function in pubertal children with Hodgkin's lymphoma (HL) remain poorly understood.

Aim. To evaluate the levels of pituitary hormones (somatotrophic (growth) hormone (GH), thyroid-stimulating (TSH), adrenocorticotrophic (ACTH), luteinizing (LH), follicle-stimulating (FSH) hormones, prolactin) in pubertal children with HL before and after chemotherapy.

Materials and methods. The study included 40 pubertal children (11–17 years old, median 13.65 years) diagnosed with HL (20 (50 %) boys and 20 (50 %) girls) – main group. The control group comprised 40 conditionally healthy children of the same age range (median age 15.25 years) with equal gender distribution. Blood samples from the HL group were collected before chemotherapy and after its completion (prior to radiotherapy). Hormone levels (GH, TSH, ACTH, LH, FSH, prolactin) were measured using standard radioimmunoassay and enzyme-linked immunosorbent assay kits. Reference values were based on hormone levels in the control group. Statistical analysis was performed using Statistica 10.

Results. In girls with HL, pre-treatment levels of LH, FSH, and the LH/FSH ratio were elevated by 1.8-, 1.4-, and 1.3-fold, respectively, compared to the norm ($p < 0.05$). GH and ACTH levels were 1.6- and 3.1-fold below normal, respectively ($p < 0.05$). After CT, LH levels decreased by 2.8-fold from baseline and by 1.5-fold relative to the norm, while FSH levels remained elevated at 1.6-fold above the norm ($p < 0.05$). The LH/FSH ratio dropped by 2.6-fold relative to the norm and by 3.2-fold compared to baseline. Prolactin levels post-CT were 1.7-fold above the norm and 1.5-fold above baseline ($p < 0.05$). GH levels were 7.8-fold lower than normal and 4.8-fold below baseline, whereas ACTH levels increased by 6.7-fold over baseline and were twice the normal level.

In boys with HL, pre-treatment LH levels and LH/FSH ratio were 1.5- and 1.4-fold below normal, respectively ($p < 0.05$). Prolactin was 1.8-fold higher than normal ($p < 0.05$), and GH was 3.6-fold below normal. After CT, LH increased by 1.4-fold compared to baseline, reaching reference values ($p < 0.05$).

Based on FSH levels, patients were divided into two subgroups: in 50 %, FSH remained within the normal range, while in the other 50 %, it increased ten-fold. The LH/FSH ratio remained normal in the first subgroup but was 11-fold below normal and 7.8-fold below baseline in the second. Post-treatment prolactin levels were 3.6-fold above normal and twice the baseline level. GH increased threefold from baseline and normalized. ACTH exceeded both normal and baseline levels two-fold. TSH levels decreased by 1.8-fold compared to both the norm and baseline ($p < 0.05$).

Conclusion. The development of HL in pubertal children is associated with suppression of adenohypophyseal function and an imbalance in the synthesis of tropic hormones. Antitumor therapy does not generally restore normal hormone levels, which may be due to dysregulation of the central endocrine axes or the presence of extrapituitary sources of hormone production.

Keywords: Hodgkin's lymphoma, adolescents, hormones, pituitary gland, growth hormone, thyroid-stimulating hormone, luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, prolactin

For citation: Dzhabadov D.A., Frantsiyants E.M., Bandovkina V.A. et al. The impact of chemotherapy on pituitary hormonal function in pubertal children with Hodgkin's lymphoma. MD-Onco 2025;5(3):80–8. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2025-5-3-80-88>

Введение

Злокачественные лимфомы включают лимфому Ходжкина (ЛХ) и гетерогенную группу неходжкинских лимфом, занимают 3-е место в структуре онкологической заболеваемости пациентов детского возраста [1, 2]. Доля ЛХ среди всех злокачественных новообразований (ЗНО) у детей составляет ~6,5 % [3]. Распределение частоты встречаемости заболевания по возрасту имеет несколько пиков: в возрасте 4–6 и 12–14 лет у детей, в 15–29 лет, а затем — после 55 лет в общей популяции [4]. Согласно данным Национального института рака США (National Cancer Institute), в 2024 г. заболеваемость ЛХ среди подростков (от 15 до 19 лет) составила 31,2 случая на 1 млн населения, что в 3 раза выше, чем у детей раннего пубертатного возраста (от 10 до 14 лет), в 10 раз выше, чем у детей школьного возраста (от 5 до 9 лет), и в 30 раз выше, чем у детей дошкольного возраста (от 0 до 4 лет) [2].

Постановка диагноза ЛХ основывается на результатах морфоиммуногистохимического исследования и требует дифференциальной диагностики с гетерогенной группой крупноклеточных лимфом, а в ряде случаев — с гистиоцитарными опухолями [5, 6]. Распространенность опухолевого процесса оценивают по результатам позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией [7]. Именно подобный дифференцированный подход, учитывающий стадию ЛХ и факторы прогноза, позволяет достичь многолетней общей выживаемости у 97,7 % больных даже при распространенных стадиях заболевания. При рецидивах и рефрактерных формах ЛХ используют таргетные (анти-CD30) препараты в комбинации с химиотерапией (ХТ) 2-й линии и последующим проведением трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток, в результате чего общая выживаемость больных с рецидивами и рефрактерными формами ЛХ достигает 83 % [8]. Следовательно, основной задачей современной терапии ЛХ является не только достижение высоких показателей выживаемости, но и снижение частоты побочных эффектов проводимого лечения, чего можно добиться при внедрении высокочувствительных методов оценки полноты ремиссии, позволяющих деэскалировать терапию, а также анализа генетически обусловленных предикторов токсичности, что успешно используется при лечении пациентов с острым лимфобластным лейкозом [9].

Согласно данным исследования выживаемости детей, проведенного в рамках проекта CCSS (Childhood Cancer Survivor Study), наиболее частыми отдаленными осложнениями у пациентов, перенесших ЛХ, были эндокринопатии, кардиопатии и вторичные ЗНО [10–12]. Эндокринные нарушения у детей, излеченных от онкологических заболеваний, представляют собой одно из частых и клинически значимых отдаленных последствий противоопухолевой терапии. По результатам крупного когортного исследования, проведенного W. Chemaitilly и соавт., распространенность эндокринных нарушений

среди лиц, перенесших онкологическое заболевание в детском возрасте, составляет около 50 %. Наиболее значимыми предикторами гормональных нарушений являются радиотерапия, ХТ с включением алкилирующих агентов и проведение трансплантации гемопоэтических стволовых клеток [13]. Первичный гипотиреоз является одним из наиболее распространенных гормональных нарушений у лиц, излеченных от онкологического заболевания в детском возрасте. В исследовании С.А. Sklar и соавт. было установлено, что его распространенность среди данной группы пациентов составляет 14,7 %. Данный патологический процесс ассоциируется с рядом факторов, включая женский пол, наличие в анамнезе радиотерапии, а также возраст старше 15 лет [14]. Результаты ряда исследований указывают на то, что дисфункция гипоталамо-гипофизарной системы встречается у детей после ЗНО, и в большинстве случаев связана с облучением центральной нервной системы [15]. Частота дефицита соматотропного гормона (СТГ) у детей, перенесших онкологическое заболевание, составляет примерно 30–50 %, при этом риск возникновения связан с лучевой терапией на гипоталамо-гипофизарную область. Клинические проявления включают задержку развития, снижение минеральной плотности костей и нарушение метаболизма [16]. Вторичная надпочечниковая недостаточность, возникающая вследствие гипофизарных нарушений, представляет собой серьезное и потенциально жизнеугрожающее состояние [17]. У пациентов, получавших краниальное облучение, особенно затрагивающее гипоталамо-гипофизарную область, риск ее развития значительно повышается [18]. А. Lewis и соавт. подчеркивают, что вторичная надпочечниковая недостаточность может длительно оставаться нераспознанной из-за неспецифических симптомов, и рекомендуют регулярный мониторинг уровня кортизола, гормонов гипофиза и проведение стимуляционных тестов, особенно у пациентов, в лечении которых применялось краниальное облучение [19]. Анализ литературы показывает, что ЗНО могут оказывать системное влияние на эндокринную функцию гипоталамо-гипофизарной системы. Так, при меланоме концентрация тиреотропного гормона (ТТГ) в крови была снижена в 1,5 раза по сравнению с контрольной группой [20], а при аденокарциноме поджелудочной железы наблюдалось повышение уровня адренокортикотропного гормона (АКТГ) в 2,5 раза, а кортизола — в 2 раза [21]. У женщин с различными вариантами рака молочной железы уровень пролактина также варьировал: при люминальном А подтипе превышал норму в 1,5 раза, при люминальном В — в 2,3 раза, тогда как при трижды негативном подтипе был снижен в 2,1 раза [22].

У взрослых пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой до начала ХТ по схеме R-CHOP отмечалось повышение уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и лютеинизирующего гормона (ЛГ): у женщин репродуктивного возраста — в 1,3 и 2,9 раза соответственно, а у мужчин уровень ЛГ

повышался в 2,1 раза. При этом уровни АКТГ и ТТГ оставались в пределах нормы. После лечения у мужчин сохранялось повышение уровня ЛГ в 1,9 раза по сравнению с нормой [23]. У пациентов с острым миелоидным лейкозом выявляли повышение уровня ФСГ в 1,5 раза, тогда как при остром лимфобластном лейкозе он был снижен в 2,2 раза по сравнению с нормой [24].

Уровни гормонов щитовидной железы у 284 детей с впервые диагностированными ЗНО (лейкозы, лимфомы, саркомы, опухоли головного мозга) в течение первых 3 мес лечения оставались стабильными: уровень ТТГ был в пределах нормы как до, так и после начала терапии [25]. При исследовании уровней гормонов гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы у подростков с ЛХ показатели тиреотропных гормонов до лечения не отличались от показателей контрольной группы детей обоих полов, однако после лечения у мальчиков развивался вторичный гипотиреоз [26]. Проспективное исследование, в котором были проанализированы данные мальчиков с ЛХ, получавших лечение по протоколу EuroNet-PHL-C2 (ОЕРА, COPDAC-28 или DECOPDAC-21), показало, что во время ХТ наблюдалось транзиторное повышение уровня ФСГ и снижение уровня ингибина В. У большинства пациентов к 2-летнему периоду наблюдения гормональные показатели нормализовались, что указывает на обратимый характер нарушений гипофизарно-гонадной системы [27].

Большинство существующих исследований сосредоточены на отдельных формах эндокринной патологии, преимущественно гипотиреозе и дефиците гормона роста. ХТ, особенно с включением алкилирующих агентов и высоких доз глюкокортикостероидов (ГКС), может оказывать токсическое воздействие на гипоталамо-гипофизарную систему и приводить к нарушению секреции тропных гормонов. Известно, что алкилирующие агенты (циклофосфамид, ломустин, прокарбазин) могут нарушать гипофизарную регуляцию за счет повреждения гонад, что проявляется изменением уровней ФСГ и ЛГ. Также длительное применение ГКС способно подавлять гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, вызывая дефицит АКТГ и надпочечниковую недостаточность, сохраняющуюся даже после отмены терапии [28]. Соматотропная система считается одной из наиболее уязвимых к повреждающему действию противоопухолевого лечения. По данным C.S. Link-Rachner и соавт., дефицит СТГ выявляют примерно у 30 % взрослых и более чем у 50 % детей, перенесших краниальное облучение. Однако даже при отсутствии лучевой терапии, в том числе на фоне ХТ, могут развиваться нарушения секреции СТГ, особенно при применении высоких доз ГКС и алкилирующих агентов [29].

Несмотря на высокую распространенность дефицита СТГ у пациентов после противоопухолевой терапии, вопрос о целесообразности и безопасности его заместительного назначения остается предметом активной дискуссии. У детей и подростков дефицит СТГ может приводить

к выраженной задержке роста, снижению минеральной плотности костей, нарушению строения тела и ухудшению качества жизни. Однако исследования *in vitro* и на животных моделях указывают на возможную стимуляцию роста опухолевых клеток под действием СТГ и инсулиноподобного фактора роста 1, особенно при наличии экспрессии рецепторов к последнему [30]. Согласно консенсусу Европейского общества эндокринологов (European Society of Endocrinology) и Общества по исследованиям гормона роста (Growth Hormone Research Society) 2022 г., нет доказательств прямой связи между заместительной терапией СТГ и повышением риска рецидива, при условии, что лечение назначается после стойкой ремиссии [31].

Таким образом, изучение функционального состояния гипофиза у детей с ЛХ на разных этапах терапии и после ее завершения важно для своевременной диагностики и коррекции эндокринных нарушений. Это способствует предотвращению долгосрочных осложнений и поддержанию нормального развития организма.

Цель исследования — изучить уровни гипофизарных гормонов (СТГ, ТТГ, АКТГ, ЛГ, ФСГ, пролактина) в крови детей пубертатного возраста с ЛХ до начала системной ХТ и после ее окончания.

Материалы и методы

В исследование были включены дети ($n = 40$) пубертатного возраста (от 11 до 17 лет, медиана 13,65 года), обоих полов (20 (50 %) мальчиков и 20 (50 %) девочек) с морфоиммуногистохимически подтвержденным диагнозом классической ЛХ II, III и IV стадий, получавшие системную ХТ в отделении детской онкологии № 1 НМИЦ онкологии и отделении детской онкологии и гематологии с химиотерапией Областной детской клинической больницы (Ростов-на-Дону) в период с 2023 по 2025 г. (основная группа). Среднее время от момента появления первых жалоб до постановки диагноза составляло 33 дня. Распределение вариантов ЛХ согласно 5-му изданию классификации опухолей гемопоэтической и лимфоидной тканей Всемирной организации здравоохранения (2022 г.) было следующим: нодулярный склероз — 55 % ($n = 22$), смешанно-клеточный вариант — 20 % ($n = 8$), лимфоидное преобладание — 12,5 % ($n = 5$), лимфоидное истощение — 12,5 % ($n = 5$). В-симптомы имели место в 65 % случаев ($n = 26$), отсутствовали — в 35 % случаев ($n = 14$). По группам риска пациентов распределили следующим образом: терапевтическая группа 2 ($n = 12$), терапевтическая группа 3 ($n = 28$). Терапия проводилась в соответствии со стандартами европейской рабочей группы EuroNet PHL по лечению педиатрической ЛХ и включала 2 индукционных цикла ОЕРА (винкристин, этопозид, преднизолон, доксорубин), за которыми следовали оценка раннего ответа (early response assessment) и проведение 4 курсов COPDAC (циклофосфамид, винкристин, дакарбазин, преднизолон).

В контрольную группу были включены условно здоровые дети ($n = 40$) в возрасте от 11 до 17 лет (медиана

15,25 года) в равном половом соотношении. Родителями или законными представителями было подписано информированное согласие на участие детей в исследовании.

В образцах крови у детей основной группы до начала и после завершения курсов ХТ (до проведения лучевой терапии) с использованием стандартных наборов, применяемых в радиоиммунном и иммуноферментном анализе, определяли уровни гормонов гипофиза (СТГ, ТТГ, АКТГ, ЛГ, ФСГ, пролактин). В качестве нормы использовали средние уровни гормонов гипофиза, полученные из образцов крови условно здоровых детей ($n = 40$) пубертатного возраста.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы Statistica 10. Полученные данные подвергали анализу на соответствие нормальному закону распределения с применением критерия Ша-

пиро–Уилка. Сравнение количественных данных в группах осуществляли с использованием t-критерия Стьюдента и Манна–Уитни. Данные таблиц представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое значение, m – стандартная ошибка среднего. За уровень статистической значимости принимали $p < 0,05$.

Результаты

У девочек с ЛХ до лечения уровень ЛГ был повышен в 1,8 раза ($p = 0,0128$), ФСГ – в 1,4 раза ($p = 0,0350$), соотношение ЛГ/ФСГ было выше в 1,3 раза ($p = 0,0351$) по сравнению с нормальными значениями. Содержание СТГ и АКТГ в крови было ниже нормы в 1,6 и 3,1 раза ($p = 0,0241$ и $p = 0,0002$) соответственно. Концентрации ТТГ и пролактина не отличались от показателей здоровых детей ($p > 0,05$) (табл. 1).

Таблица 1. Уровни гипофизарных гормонов в крови у детей с лимфомой Ходжкина до и после лечения в сравнении с показателями условно здоровых детей (норма), $M \pm m$

Table 1. Levels of pituitary hormones in the blood of children with Hodgkin's lymphoma before and after treatment in comparison with the indicators of conditionally healthy children (norm), $M \pm m$

Показатель Indicator	Девочки Girls			Мальчики Boys		
	Норма ($n = 20$) Norm ($n = 20$)	ЛХ ($n = 20$) HL ($n = 20$)		Норма ($n = 20$) Norm ($n = 20$)	ЛХ ($n = 20$) HL ($n = 20$)	
		До лечения Before treatment	После лечения After treatment		До лечения Before treatment	После лечения After treatment
ЛГ, мЕД/мл LH, mIU/mL	$4,3 \pm 0,56$	$7,8 \pm 1,1$ $p_1 = 0,0128$	$2,8 \pm 0,38$ $p_1 = 0,0467$ $p_2 = 0,0008$	$3,2 \pm 0,31$	$2,2 \pm 0,19$ $p_1 = 0,0130$	$3,1 \pm 0,38$ $p_2 = 0,0464$
ФСГ, мЕД/мл FSH, mIU/mL	$3,2 \pm 0,43$	$4,5 \pm 0,54$ $p_1 = 0,0350$	$5,3 \pm 0,71$ $p_1 = 0,0261$	$3,7 \pm 0,32$	$3,5 \pm 0,36$	50 %*: $3,4 \pm 0,61$ 50 %*: $35,6 \pm 4,8$ $p_{1,2} = 0,0000$
ЛГ/ФСГ LH/FSH ratio	$1,34 \pm 0,15$	$1,73 \pm 0,2$ $p_1 = 0,0351$	$0,52 \pm 0,07$ $p_1 = 0,0252$ $p_2 = 0,0240$	$0,86 \pm 0,09$	$0,63 \pm 0,05$ $p_1 = 0,0004$	50 %*: $0,91 \pm 0,08$ $p_2 = 0,0004$ 50 %*: $0,08 \pm 0,007$ $p_{1,2} = 0,0000$
Пролактин, мкг/л Prolactin, µg/L	$12,1 \pm 1,5$	$14,0 \pm 1,6$	$20,8 \pm 2,6$ $p_1 = 0,0166$ $p_2 = 0,0447$	$8,2 \pm 0,83$	$15,0 \pm 1,9$ $p_1 = 0,0041$	$29,8 \pm 2,9$ $p_1 = 0,0000$ $p_2 = 0,0004$
СТГ, нг/мл GH, ng/mL	$2,1 \pm 0,25$	$1,3 \pm 0,19$ $p_1 = 0,0241$	$0,27 \pm 0,04$ $p_1 = 0,0000$ $p_2 = 0,0001$	$1,0 \pm 0,1$	$0,28 \pm 0,03$ $p_1 = 0,0000$	$0,83 \pm 0,1$ $p_2 = 0,0000$
АКТГ, нг/мл ACTH, ng/mL	$15,1 \pm 1,8$	$4,8 \pm 0,7$ $p_1 = 0,0002$	$32,3 \pm 3,9$ $p_1 = 0,0017$ $p_2 = 0,0000$	$15,8 \pm 1,6$	$14,9 \pm 1,8$	$29,9 \pm 3,1$ $p_1 = 0,0007$ $p_2 = 0,0005$
ТТГ, мкМЕ/мл TSH, µIU/mL	$1,51 \pm 0,12$	$1,7 \pm 0,14$	$1,4 \pm 0,11$	$1,95 \pm 0,14$	$1,97 \pm 0,15$	$1,10 \pm 0,1$ $p_{1,2} = 0,0000$

*Подгруппы пациентов в зависимости от показателей ФСГ (см. текст).

p_1 – статистически значимые различия по сравнению с нормой; p_2 – статистически значимые различия по сравнению с показателями до лечения.

Примечание. ЛХ – лимфома Ходжкина; ЛГ – лютеинизирующий гормон; ФСГ – фолликулостимулирующий гормон; СТГ – соматотропный гормон; АКТГ – аденокортикотропный гормон; ТТГ – тиреотропный гормон.

*Patient subgroups based on FSH levels (see text).

p_1 – the differences are statistically significant compared to the control; p_2 – the differences are statistically significant compared to pre-treatment value.

Note. HL – Hodgkin's lymphoma; LH – luteinizing hormone; FSH – follicle-stimulating hormone; GH – growth (somatotrophic) hormone; ACTH – adrenocorticotrophic hormone; TSH – thyroid-stimulating hormone.

У девочек с ЛХ после завершения курсов ХТ уровень ЛГ снизился в 2,8 раза ($p = 0,0008$) по сравнению с исходным значением и был ниже нормы в 1,5 раза ($p = 0,0467$), а уровень ФСГ оставался повышенным в 1,6 раза ($p = 0,0261$). Соотношение ЛГ/ФСГ снизилось в 3,3 раза ($p = 0,0240$) по сравнению с исходным уровнем и было ниже нормы в 2,6 раза ($p = 0,0252$). Уровень пролактина повысился в 1,5 раза ($p = 0,0447$) по сравнению с исходными показателями и превысил норму в 1,7 раза ($p = 0,0166$). Концентрация СТГ снизилась в 4,8 раза ($p = 0,0001$) по сравнению с исходным уровнем и была ниже нормы в 7,8 раза ($p = 0,0000$). Уровень АКТГ увеличился в 6,7 раза ($p = 0,0000$) по сравнению с исходным и превысил норму в 2 раза ($p = 0,0017$). Только концентрация ТТГ в крови не изменилась и не отличалась от показателей здоровых детей ($p > 0,05$) (см. табл. 1).

У мальчиков с ЛХ до лечения уровень ЛГ был снижен в 1,5 раза ($p = 0,0130$) по сравнению с нормой, при нормальном содержании в крови ФСГ ($p > 0,05$). Соотношение ЛГ/ФСГ было снижено в 1,4 раза ($p = 0,0004$). Уровень СТГ был ниже нормы в 3,6 раза ($p = 0,0000$), а пролактина – выше в 1,8 раза ($p = 0,0041$). Концентрации АКТГ и ТТГ не отличались от нормы ($p > 0,05$) (см. табл. 1).

После завершения курсов ХТ у мальчиков с ЛХ уровень ЛГ увеличился в 1,4 раза ($p = 0,0464$) по сравнению с исходными показателями и нормализовался. Концентрация в крови ФСГ у 50 % пациентов оставалась в норме, а у остальных повысилась в 10 раз ($p = 0,0000$) по сравнению с исходным уровнем и в 9,6 раза ($p = 0,0000$) – по сравнению с нормальными значениями. В результате соотношение ЛГ/ФСГ у 50 % мальчиков снизилось в 11 раз ($p = 0,0000$) по сравнению с нормой и в 7,8 раза ($p = 0,0000$) – относительно исходного уровня, тогда как у остальных увеличилось в 1,4 раза ($p = 0,0004$) по сравнению с показателем до лечения и достигло нормы. Уровень пролактина повысился в 2 раза ($p = 0,0004$) по сравнению с исходным уровнем и превысил норму в 3,6 раза ($p = 0,0000$). Концентрация СТГ нормализовалась, увеличившись в 3 раза ($p = 0,0000$) по сравнению с исходным уровнем. Уровень АКТГ увеличился в 2 раза ($p = 0,0005$) по сравнению с исходным уровнем и превысил норму в 1,9 раза ($p = 0,0007$), тогда как концентрация ТТГ снизилась в 1,8 раза ($p = 0,0000$) по сравнению с показателем до лечения и нормой ($p = 0,0000$) (см. табл. 1).

Обсуждение

Исследование показало, что содержание тропных гормонов гипофиза у детей с ЛХ зависит от пола и этапа лечения. Так, до лечения у мальчиков был зафиксирован изолированно сниженный уровень ЛГ на фоне сниженного соотношения ЛГ/ФСГ. У девочек было отмечено повышение уровней ЛГ, ФСГ и соотношения ЛГ/ФСГ. Проведенное лечение ЛХ привело к норма-

лизации уровня ЛГ у мальчиков, однако у девочек изменения имели разнонаправленный характер. Дефицит только ЛГ встречается крайне редко из-за общего происхождения гонадотропов в гипофизе; в основном это связано с реакцией нейрорегуляторной системы на экзогенный тестостерон [32]. До лечения уровень ФСГ у мальчиков не имел значительных различий, после лечения у 50 % мальчиков и 100 % девочек уровень ФСГ стал выше нормы. Данное отклонение может приводить к различным половым нарушениям, например у девочек это провоцирует развитие атрезии фолликулярных клеток [33, 34]. Помимо участия в развитии половой системы, имеются данные о роли ФСГ в ангиогенезе, пролиферации и метастазировании опухоли [35]. В некоторых исследованиях было показано, что ФСГ стимулирует протеинкиназы, включая протеинкиназу В (PKB/Akt), митоген-активируемую протеинкиназу p38 (p38MAPK) и сывороточную глюкокортикоид-индуцированную киназу (SGK) [36]. В то же время повышение экспрессии VEGF/VEGFR-2 активирует передачу сигналов PI3K/AKT и способствует повышению уровня антиапоптотического белка BCL2, тем самым ингибируя апоптоз [37].

В нашем исследовании был выявлен исходно высокий уровень пролактина только у мальчиков пубертатного возраста, однако после проведенного лечения уровень пролактина был повышен у детей обоих полов. Функция пролактина не ограничивается регуляцией лактации у млекопитающих. Благодаря многочисленным исследованиям известно его влияние на рост и развитие организма, метаболизм, транспорт электролитов, формирование кожного покрова, иммунную систему и канцерогенез [38–40].

Уровень СТГ у девочек пубертатного возраста с ЛХ не нормализуется даже после лечения, однако у мальчиков, у которых изначально был низкий уровень СТГ, после лечения он достигает нормальных значений. Вероятно, это связано с половыми различиями, так как предполагается, что СТГ играет важную роль в развитии репродуктивной системы у женщин, например участвует в овуляции и сохранении фертильности [41]. Также известно, что секреция СТГ может варьировать в зависимости от возраста, пола и нутритивного статуса, достигая пика в период полового созревания из-за повышенных концентраций эстрогена или тестостерона в крови [42–44].

В нашем исследовании было выявлено снижение уровня АКТГ в крови до лечения только у девочек. После лечения ЛХ у пациентов обоих полов уровень АКТГ был выше нормы. Известно, что применение ГКС подавляет функцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. После отмены ГКС в процессе восстановления ее работы наблюдается временное повышение уровня АКТГ [45].

Отсутствие существенных изменений показателей ТТГ у детей пубертатного возраста с ЛХ до лечения и снижение его уровня после терапии только у мальчиков мы

связываем с развитием синдрома эутиреоидного расстройства, который регистрируется как у пациентов в критических состояниях при различных соматических заболеваниях, так и у онкологических больных [26].

Заключение

Развитие ЛХ у детей пубертатного возраста сопровождается угнетением работы одного из основных цен-

тральных регуляторных звеньев — аденогипофиза — и нарушением баланса синтеза его клетками различных тропных гормонов. Противоопухолевое лечение в большинстве случаев не оказывает нормализующего воздействия на уровень тропных гормонов, что может быть связано как с ответом основных регуляторных осей, так и с наличием в крови тропных гормонов, синтезирующихся экстрагипофизарно.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Arega G., Adam H., Girma A. et al. Pediatric T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma (THRLBC) in an 8-year-old male child: a case report. *Case Rep Oncol Med* 2025;2025:8869045. DOI: 10.1155/crom/8869045
2. National Cancer Institute: NCCR. An interactive website for NCCR cancer statistics. Bethesda, MD: National Cancer Institute. Available at: <https://nccrexplorer.ccdi.cancer.gov> (Date of access: 05.01.2025).
3. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. 38 с. Malignant neoplasms in Russia in 2016 (incidence and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova, Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena — filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2018. 38 p. (In Russ.).
4. Che Y., Ding X., Xu L. et al. Advances in the treatment of Hodgkin's lymphoma (Review). *Int J Oncol* 2023;62(5):61. DOI: 10.3892/ijo.2023.5509
5. Валиев Т.Т., Морозова О.В., Ковригина А.М. и др. Диагностика и лечение анапластических крупноклеточных лимфом у детей. *Гематология и трансфузиология* 2012;57(1):3–9. Valiev T.T., Morozova O.V., Kovrigina A.M. et al. Diagnosis and treatment of anaplastic large-cell lymphomas in children. *Gematologiya i transfuziologiya = Russian Journal of Hematology and Transfusiologia* 2012;57(1):3–9. (In Russ.).
6. Гурьева О.Д., Валиев Т.Т., Павловская А.И. Гистиоцитарные опухоли: современные аспекты патогенеза, классификации, диагностики и лечения. *Онкогематология* 2022;17(1):10–25. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-1-10-25 Gurieva O.D., Valiev T.T., Pavlovskaya A.I. Histiocytic neoplasms: modern aspects of pathogenesis, classification, diagnosis and treatment. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2022;17(1):10–25. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-1-10-25
7. Куличкина Н.С., Беляева Е.С., Попа А.В. и др. Роль промежуточной позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, в тактике лечения лимфомы Ходжкина у детей. *Современная онкология* 2017;19(3):52–6. Kulichkina N.S., Belyaeva E.S., Popa A.V. et al. The predictive role of interim pet-ct in the treatment of Hodgkin's lymphoma in children. *Sovremennaya onkologiya = Journal of Modern Oncology* 2017;19(3):52–6. (In Russ.).
8. Цаплина Н.С., Козлов А.В., Валиев Т.Т. и др. Лечение детей с рецидивами и рефрактерными формами классической лимфомы Ходжкина: опыт двух центров. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2024;11(3):22–9. DOI: 10.21682/2311-1267-2024-11-3-22-29 Tsaplina N.S., Kozlov A.V., Valiev T.T. et al. Treatment of children with relapsed and refractory classical Hodgkin's lymphoma: the experience of two centers. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology* 2024;11(3):22–9. (In Russ.). DOI: 10.21682/2311-1267-2024-11-3-22-29
9. Гурьева О.Д., Савельева М.И., Валиев Т.Т. Генетические основы клинических вариантов токсичности химиотерапии у детей с острым лимфобластным лейкозом (обзор литературы). *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2021;8(4):60–70. DOI: 10.21682/2311-1267-2021-8-4-60-70 Gurieva O.D., Savelyeva M.I., Valiev T.T. Genetic basis of clinical variants of chemotherapy toxicity in children with acute lymphoblastic leukemia (literature review). *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology* 2021;8(4):60–70. (In Russ.). DOI: 10.21682/2311-1267-2021-8-4-60-70
10. Casano-Sancho P., Izurieta-Pacheco A.C. Endocrine late effects in childhood cancer survivors. *Cancers (Basel)* 2022;14(11):2630. DOI: 10.3390/cancers14112630
11. Заева Г.Е., Валиев Т.Т., Гавриленко Т.Ф. и др. Отдаленные последствия терапии злокачественных опухолей у детей: 35-летний опыт клинических наблюдений. *Современная онкология* 2016;18(1):55–60. Zaeva G.E., Valiev T.T., Gavrilenko T.F. et al. Long-term effects of pediatric cancer therapy: 35-year clinical experience. *Sovremennaya onkologiya = Journal of Modern Oncology* 2015;18(1):55–60. (In Russ.).
12. Павлова Т.Ю., Валиев Т.Т. Вторые злокачественные опухоли у лиц, перенесших онкологическое заболевание в детстве. *Педиатрия. Consilium Medicum* 2020;2:12–6. DOI: 10.26442/26586630.2020.2.200234 Pavlova T.Yu., Valiev T.T. Second malignant tumors in pediatric cancer survivors. *Pediatrya. Consilium Medicum = Pediatrics. Consilium Medicum* 2020;2:12–6. (In Russ.). DOI: 10.26442/26586630.2020.2.200234
13. Chemaitilly W., Li Z., Brinkman T.M. et al. Primary hypothyroidism in childhood cancer survivors: prevalence, risk factors, and long-term consequences. *Cancer* 2022;128(3):606–14. DOI: 10.1002/cncr.33969
14. Sklar C.A., Antal Z., Chemaitilly W. et al. Hypothalamic-pituitary and growth disorders in survivors of childhood cancer: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103(8):2761–84. DOI: 10.1210/je.2018-01175
15. Friedman D.N., Tonorezos E.S., Cohen P. Diabetes and metabolic syndrome in survivors of childhood cancer. *Horm Res Paediatr* 2019;91(2):118–27. DOI: 10.1159/000495698
16. Pollock N.I., Cohen L.E. Growth hormone deficiency and treatment in childhood cancer survivors. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021;12:745932. DOI: 10.3389/fendo.2021.745932
17. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). NICE Clinical Guidelines, No. 243. Adrenal insufficiency: identification and management. 2024.
18. Wei C., Crowne E.C. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in childhood cancer survivors. *Endocr Relat Cancer* 2018;25(10):R479–R96. DOI: 10.1530/ERC-18-0217
19. Lewis A., Thant A.A., Aslam A. et al. Diagnosis and management of adrenal insufficiency. *Clin Med (Lond)* 2024;23(2):115–8. DOI: 10.7861/clinmed.2023-0067
20. Бандовкина В.А., Франциянц Е.М., Салатова А.М. и др. Тиреоидный статус у пациентов на ранних стадиях рака раз-

- личной локализации. Research'n Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине) 2024;11(2):46–56. DOI: 10.17709/2410-1893-2024-11-2-4
- Bandovkina V.A., Frantsiyants E.M., Salatova A.M. et al. Thyroid status in patients with early stages of cancer of various localization. Issledovaniya i praktika v meditsine = Research'n Practical Medicine Journal 2024;11(2):46–56. (In Russ.). DOI: 10.17709/2410-1893-2024-11-2-4
21. Кит О.И., Франциянц Е.М., Бандовкина В.А. и др. Содержание стероидных гормонов, их предшественников и АКТГ в крови больных с патологией поджелудочной железы. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена 2020;9(3):29–33. DOI: 10.17116/onkolog2020903129
- Kit O.I., Frantsiyants E.M., Bandovkina V.A. et al. The content of steroid hormones, their precursors and ACTH in the blood of patients with pathology of pancreas. Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Hertzena = P.A. Herzen Journal of Oncology 2020;9(3):29–33. (In Russ.). DOI: 10.17116/onkolog202090312
22. Бандовкина В.А., Франциянц Е.М., Черярина Н.Д. и др. Ответ на химиотерапию у больных раком молочной железы может зависеть не только от биологического подтипа опухоли, но и от гормонального статуса пациентки. Современные проблемы науки и образования 2020;5. DOI: 10.17513/spno.30177
- Bandovkina V.A., Frantsiyants E.M., Cheryarina N.D. et al. The response to chemotherapy in patients with breast cancer may depend not only on the biological subtype of the tumor, but also on the hormonal status of the patient. Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya = Modern problems of science and education 2020;5. (In Russ.). DOI: 10.17513/spno.30177
23. Manosroi W., Chirayucharensak J., Chai-Adisaksoha C., Phinyo P. Hormonal changes after R-CHOP chemotherapy in patients with diffuse large B-cell lymphoma: a prospective study. Medicina (Kaunas) 2022;58(6):710. DOI: 10.3390/medicina58060710
24. Lebbink C.A., van den Bos C., Dierselhuis M.P. et al. Thyroid Profile in the First Three Months after Starting Treatment in Children with Newly Diagnosed Cancer. Cancers (Basel). 2023 Feb 27;15(5):1500. DOI: 10.3390/cancers15051500.
25. Thabit J.A., Almzaie A.J., Kadhim M.I., Alrufaie M.A. The impact of reproductive hormone changes on the immune response of patients with leukemia. Anaesth Pain Intensive Care 2023;27(5):585–91. DOI: 10.35975/apic.v27i5.2317
26. Франциянц Е.М., Бандовкина В.А., Джавадов Д.А. и др. Тиреоидный статус у подростков, больных лимфомой Ходжкина, до и после противоопухолевого лечения. Современные проблемы науки и образования. 2024;5. DOI: 10.17513/spno.33598
- Frantsiyants E. M., Bandovkina V. A., Dzhabadov D. A. et al. Thyroid status in adolescent patients with Hodgkin's lymphoma before and after antitumor treatment. Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya = Modern problems of science and education. 2024;5. (In Russ.). DOI: 10.17513/spno.33598
27. Drechsel K.C.E., Broer S.L., van Breda H.M.K. et al. Semen analysis and reproductive hormones in boys with classical Hodgkin lymphoma treated according to the EuroNet-PHL-C2 protocol. Hum Reprod 2024;39(11):2411–22. DOI: 10.1093/humrep/deae204
28. Crowne E., Gleeson H., Benghiat H. et al. Effect of cancer treatment on hypothalamic-pituitary function. Lancet Diabetes Endocrinol 2015;3(7):568–76. DOI: 10.1016/S2213-8587(15)00008-X
29. Link-Rachner C.S., Gobel A., Jaschke N.P., Rachner T.D. Endocrine health in survivors of adult-onset cancer. Lancet Diabetes Endocrinol 2024;12(5):350–64. DOI: 10.1016/S2213-8587(24)00088-3
30. Werner H., Laron Z. Role of the GH-IGF1 system in progression of cancer. Mol Cell Endocrinol 2020;518:111003. DOI: 10.1016/j.mce.2020.111003
31. Boguszewski M.C.S., Boguszewski C.L., Chemaitilly W. et al. Safety of growth hormone replacement in survivors of cancer and intracranial and pituitary tumours: a consensus statement. Eur J Endocrinol 2022;186(6):P35–P52. DOI: 10.1530/EJE-21-1186
32. Kazmi S.R.H., Can A.S. Luteinizing hormone deficiency. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024.
33. Hsueh A.J., He J. Gonadotropins and their receptors: coevolution, genetic variants, receptor imaging, and functional antagonists. Biol Reprod 2018;99(1):3–12. DOI: 10.1093/biolre/iyoy012
34. Chu Y.L., Xu Y.R., Yang W.X., Sun Y. The role of FSH and TGF- β superfamily in follicle atresia. Aging (Albany NY) 2018;10(3):305–21. DOI: 10.18632/aging.101391
35. Haldar S., Agrawal H., Saha S. et al. Overview of follicle stimulating hormone and its receptors in reproduction and in stem cells and cancer stem cells. Int J Biol Sci 2022;18(2):675–92. DOI: 10.7150/ijbs.63721
36. Sun Y., Qiu F., Hu C. et al. Hemangioma endothelial cells and hemangioma stem cells in infantile hemangioma. Ann Plast Surg 2022;88(2):244–9. DOI: 10.1097/SAP.0000000000002835
37. Hong Z., Kuang J., Guo Y. et al. Effects of follicle-stimulating hormone on the proliferation and apoptosis of infantile hemangioma stem cells. Biochem Biophys Rep 2023;35:101551. DOI: 10.1016/j.bbrep.2023.101551
38. Ben-Jonathan N., Hugo E. Prolactin (PRL) in adipose tissue: regulation and functions. Adv Exp Med Biol 2015;846:1–35. DOI: 10.1007/978-3-319-12114-7_1
39. Borba V.V., Zandman-Goddard G., Shoenfeld Y. Prolactin and autoimmunity. Front Immunol 2018;9:73. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00073
40. Makotela Y., Triebel J., Clapp K. Time for a new look at the role of prolactin in metabolism. Trends Endocrinol Metab 2020;31(4):276–86. DOI: 10.1016/j.tem.2020.01.004
41. Devesa J., Caicedo D. The role of growth hormone on ovarian functioning and ovarian angiogenesis. Front Endocrinol (Lausanne) 2019;10:450. DOI: 10.3389/fendo.2019.00450
42. Huang Z., Huang L., Waters M.J., Chen C. Insulin and growth hormone balance: Implications for obesity. Trends Endocrinol Metab 2020;31(9):642–54. DOI: 10.1016/j.tem.2020.04.005
43. Roelfsema F., Yang R.J., Bowers C.Y., Veldhuis J.D. Modulating effects of progesterone on spontaneous nocturnal and ghrelin-induced GH secretion in postmenopausal women. J Clin Endocrinol Metab 2019;104(6):2385–94. DOI: 10.1210/clinem.2018-02639
44. Cuny T., Graillon T., Defilles C. et al. Characterization of the ability of a second-generation SST-DA chimeric molecule, TBR-065, to suppress GH secretion from human GH-secreting adenoma cells. Pituitary 2021;24(3):351–8. DOI: 10.1007/s11102-020-01113-4
45. Bando H., Yamamoto M., Urai S. et al. Fluctuations in plasma adrenocorticotrophic hormone concentration may predict the onset of immune checkpoint inhibitor-related hypophysitis. J Immunother Cancer 2024;12(2):e008634. DOI: 10.1136/jitc-2023-00863

Вклад авторов

Д.А. Джавадов: разработка концепции и дизайна исследования, сбор, анализ и интерпретация данных, написание и оформление статьи;
Е.М. Франциянц, В.А. Бандовкина: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания;
Ю.Ю. Козель, О.В. Козюк, С.Н. Димитриади, Г.А. Мкртчян, К.С. Асланян: разработка концепции и дизайна исследования, научное редактирование;

В.В. Дмитриева: научное редактирование, оформление списка источников.

Authors' contributions

D.A. Dzhabadov: development of the concept and design of the study, collection, analysis and interpretation of data, writing and formatting of the article;

E.M. Frantsiyants, V.A. Bandovkina: analysis of scientific work, critical revision with the introduction of valuable intellectual content;

Yu.Yu. Kozel, O.V. Kozyuk, S.N. Dimitriadi, G.A. Mkrtchyan, K.S. Aslanyan: development of the concept and design of the study, scientific editing;

V.V. Dmitrievav: scientific editing, making a list of literature sources.

ORCID авторов / ORCID of authors

Д.А. Джавадов / D.A. Dzhabadov: <https://orcid.org/0000-0002-7334-3034>

Е.М. Франциянц / E.M. Frantsiyants: <https://orcid.org/0000-0003-3618-6890>

В.А. Бандовкина / V.A. Bandovkina: <https://orcid.org/0000-0002-2302-8271>

Ю.Ю. Козель / Yu.Y. Kozel: <https://orcid.org/0000-0002-6681-3253>

В.В. Дмитриева / V.V. Dmitrievav: <https://orcid.org/0000-0002-2124-3218>

О.В. Козюк / O.V. Kozyuk: <https://orcid.org/0000-0002-0676-7398>

С.Н. Димитриади / S.N. Dimitriadi: <https://orcid.org/0000-0002-2565-1518>

Г.А. Мкртчян / G.A. Mkrtchyan: <https://orcid.org/0000-0002-5202-7681>

К.С. Асланян / K.S. Aslanyan: <https://orcid.org/0000-0002-3635-8579>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Исследование одобрено локальным независимым этическим комитетом на базе ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России (выписка из протокола № 6 от 20.09.2023). Родители пациентов подписали информированное согласие на участие детей в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study was approved by the local independent ethics committee based on the Rostov State Medical University of the Ministry of Health of Russian (extract from Protocol No. 6 dated 20.09.2023). The patients' parents signed informed consent for their children to participate in the study.