

УДК 616.441-006.04.-092-071(075.8)

РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: СОВРЕМЕННЫЕ КОНЦЕПЦИИ ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗА

Зяблов Е.В., Чеснокова Н.П., Барсуков В.Ю.

*Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского, Саратов,
e-mail: doc216@rambler.ru*

В обзоре систематизированы данные литературы, отражающие роль этиологических факторов и факторов риска в развитии РЩЖ, дана классификационная характеристика опухолей щитовидной железы в соответствии со стадиями опухолевого процесса и характером дедифференцировки малигнизированных клеток. В обзоре четко сформулирована современная концепция канцерогенеза, отражающая роль активации протоонкогенов, экспрессии онкобелков, инактивации супрессирующих генов и генов апоптоза в механизмах опухолевой прогрессии. Особенностью обзора литературы являются данные оригинальных исследований автора, отражающие закономерности системных паранеопластических расстройств при папиллярной и фолликулярной формах РЩЖ в динамике распространения неоплазии, в частности изменения иммунного, цитокинового, метаболического статусов, гормонального баланса. Автором впервые установлено значение нарушения элиминации малигнизированных клеток в патогенезе развития метастатических стадий заболевания.

Ключевые слова: рак щитовидной железы, паранеопластические расстройства.

THYROID CANCER: MODERN CONCEPTS OF ETIOLOGY AND PATHOGENESIS

Zyablov E.V., Chesnokov N.P., Barsukov V.Yu.

Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Saratov, e-mail: doc216@rambler.ru

The review gives a systematic literature data, reflecting the role of etiological factors and risk factors in the development of thyroid cancer, given the characteristics of the classification of thyroid tumors according to tumor stage and the nature of dedifferentiation of malignant cells. The review clearly articulated the modern concept of carcinogenesis, reflecting the role of activation of proto-oncoproteins expression, inactivation of suppressor genes and apoptosis genes in the mechanisms of tumor progression. A special feature is the data of the literature review of original research of the author, reflecting the patterns of system paraneoplastic disorders in papillary and follicular thyroid cancer forms in the dynamics of the spread of neoplasia, in particular, changes in the immune, cytokine, metabolic status, hormonal balance. The author of the first set to eliminate violations of malignant cells in the pathogenesis of metastatic disease.

Keywords: thyroid cancer , paraneoplastic disorders.

Рак щитовидной железы (РЩЖ) – наиболее часто встречающаяся онкологическая патология эндокринных органов.

Несмотря на относительно скромное место (1-2%) в общей структуре злокачественных опухолей, проблемы патогенеза РЩЖ чрезвычайно актуальны в последние десятилетия, в связи с тенденцией роста распространенности этого заболевания. Так, за период с 1995 по 2008 гг. заболеваемость РЩЖ в мире и по России возросла с 2,8 до 6,3 случаев на 100000 населения. В большинстве стран мира заболеваемость РЩЖ ежегодно возрастает на 4% [11, 55].

По данным американского онкологического общества, в США ежегодно регистрируется около 17000 новых случаев заболевания РЩЖ.

К настоящему моменту достигнуты большие успехи в разработке принципов комплексной терапии РЩЖ, основой которой является оперативное вмешательство в адекватном объеме, включающем гемитиреоидэктомию с истмусэтомией, субтоталь-

ную резекцию щитовидной железы, тиреоидэктомию, лимфодиссекцию шейных лимфоузлов с обязательным приложением заместительной или супрессивной гормональной терапии. В ряде случаев используется послеоперационная лучевая терапия и химиотерапия. При выборе лечения учитываются: размеры очага, морфологическая форма, степень дифференцировки и инвазии опухоли [43].

Однако следует отметить, что использование указанных традиционных способов терапии не предотвращает процесса метастазирования опухоли и возникновения рецидивов.

В настоящее время, очевидно, что последовательное развитие канцерогенеза в щитовидной железе от стадии малигнизации до стадий промоции и опухолевой прогрессии в значительной мере определяется не только иницирующим действием канцерогенов экзогенной или эндогенной природы, но и состоянием механизмов специфической и неспецифической резистентности

организма, иммунного и цитокинового статусов, гормонального баланса, определяющих возможность элиминации малигнизированных клеток.

В связи с вышеизложенным очевидна целесообразность совершенствования традиционных методов комплексной терапии РЩЖ, а также диагностики указанной патологии. Последняя, как известно, направлена на выявление первичной опухоли, оценку степени её дифференцировки и распространения. Для решения этих задач используют традиционные диагностические методы: пальпацию, УЗИ-диагностику, тонкоигольную аспирационно-пункционную биопсию, компьютерную томографию, позитронно-эмиссионную томографию, радиоизотопную скintiграфию, энергетическую доплерографию. В последние годы все шире внедряется онкомаркерная диагностика РЩЖ [28].

Однако, как показывают приведенные данные, в клинической практике почти не используется оценка общесоматического статуса, в частности системных метаболических сдвигов, иммунного и цитокинового статусов, гормонального баланса в динамике распространения неоплазии при РЩЖ.

Необходимость изучения закономерностей развития системных паранеопластических расстройств в динамике распространения неоплазии при РЩЖ определяется чрезвычайной практической значимостью указанного направления исследования. В настоящее время, очевидно, что на ранних стадиях развития заболевания РЩЖ отсутствуют специфические патогномичные симптомы онкологической патологии.

Как известно, наиболее частыми патогистологическими формами РЩЖ являются папиллярная и фолликулярная аденокарциномы, составляющие соответственно 50-60% и 10-20% среди всех злокачественных опухолей щитовидной железы.

Для дифференцированных форм РЩЖ характерно длительное бессимптомное течение, исчисляемое годами. При этом у достаточно большого числа больных (до 20%) первые симптомы заболевания могут быть связаны с появлением метастазов в шейные лимфатические узлы, легкие, костную ткань. В то же время первичная опухоль может и не определяться рутинными методами обследования, так как размеры первичного очага нередко бывают менее 1 см, а значительное поражение легких или развитие патологических переломов костей в ме-

стах метастазирования опухолевых клеток при так называемом «скрытом» раке являются не только неожиданными формами патологии, но и приводят к запоздалому неадекватному лечению.

В связи с вышеизложенным становится очевидна целесообразность дальнейшего изучения проблем патогенеза РЩЖ, в частности сравнительная оценка механизмов развития паранеопластических сдвигов при папиллярной и фолликулярной формах неоплазии на различных стадиях распространения опухолевого процесса. Последнее позволит разработать дополнительные патогенетически обоснованные критерии диагностики прогностически неблагоприятных системных метаболических и функциональных сдвигов на начальных и метастатических стадиях распространения опухолевого процесса.

Этиологические факторы канцерогенеза и факторы риска развития рака щитовидной железы

Принципы классификации опухолей щитовидной железы

Проблемы этиологии и патогенеза РЩЖ, патогенетического обоснования новых принципов диагностики заболевания, развития процессов метастазирования неоплазии, оценки эффективности комплексной терапии требуют дальнейшего рассмотрения, несмотря на значительное количество работ отечественных и зарубежных авторов, посвященных указанной проблеме [9, 24, 28, 37, 38].

Классификация опухолей щитовидной железы, разработанная ВОЗ (1989), основана на развитии неоплазий из двух типов фолликулярных клеток (А и В), парафолликулярных С-клеток и нетиреоидных клеток. А-клетки под влиянием канцерогенных факторов являются источником развития дифференцированных форм РЩЖ, в частности папиллярной и фолликулярной аденокарциномы, а также недифференцированного рака. В-клетки, отсутствующие в щитовидной железе в условиях нормы, возникают чаще при аутоиммунных заболеваниях щитовидной железы, из них, в свою очередь, могут формироваться фолликулярный и папиллярный РЩЖ. С-клетки являются источником образования медулярного рака [37, 44].

Папиллярный и смешанный папиллярно-фолликулярный раки составляют около

60% всех злокачественных заболеваний щитовидной железы. Между тем фолликулярный рак встречается реже папиллярного и главным образом у лиц пожилого и старческого возраста [10, 37, 48].

Папиллярная аденокарцинома является наиболее частым гистопатологическим типом среди всех злокачественных опухолей щитовидной железы, у женщин эта опухоль встречается приблизительно в три раза чаще, чем у мужчин. Макроскопически папиллярная аденокарцинома представляет собой частично инкапсулированный или не имеющий капсулы узел с кистозными полостями, ворсинчатой внутренней поверхностью, участками фиброза и кальцинатами, которые выявляются у половины больных. Полость узла нередко заполнена жидким содержимым бурого цвета. Опухоль характеризуется низкой функциональной активностью, медленным развитием и долгое время ограничивается локализацией в щитовидной железе. Для папиллярной аденокарциномы типично лимфогенное метастазирование, которое мало зависит от размеров первичной опухоли. К моменту операции метастазы в шейных лимфатических узлах выявляются приблизительно у 35% больных. Гематогенное метастазирование папиллярной формы РЩЖ происходит сравнительно редко, излюбленной локализацией метастазов являются легкие. Пятилетняя выживаемость при папиллярной аденокарциноме достигает 92-96% [28, 30, 37, 54, 56].

Фолликулярная аденокарцинома занимает второе место по частоте среди всех карцином щитовидной железы и наблюдается у 10-20% больных, среди которых женщины составляют подавляющее большинство. Опухоль представляет собой хорошо отграниченный плотный узел розово-красного цвета, часто содержащий кальцинаты. Внутрижелезистая диссеминация наблюдается редко. В ряде случаев фолликулярная карцинома проявляет функциональную активность. Частота лимфогенного метастазирования составляет 2-10%, гематогенные метастазы наблюдаются в 20% случаев, типично поражение костей. Опухоль характеризуется медленным развитием и благоприятным прогнозом. 5-летняя выживаемость составляет 80%, более 10 лет живут 70-75% больных [28, 30, 32, 37, 48, 53].

Согласно Международной гистологической классификации опухолей щитовидной

железы (ВОЗ, 1989) различают следующие разновидности данной патологии.

I. Эпителиальные опухоли

A. Доброкачественные:

1. Фолликулярная аденома.
2. Папиллярная аденома и другие.

Б. Злокачественные:

1. Папиллярный рак.
2. Фолликулярный рак.
3. С-клеточный (медулярный) рак.
4. Недифференцированный (анапластический) рак.
5. Прочие.

II. Неэпителиальные опухоли

III. Смешанные опухоли

Прочие опухоли

В настоящее время степень распространения опухолей определяют в рамках TNM-классификации злокачественных опухолей, 6-е издание, 2002 г. Классификация применима только для рака, при этом необходимо морфологическое подтверждение диагноза.

TNM-классификация (UICC):

T – первичная опухоль.

TX – недостаточно данных для оценки первичной опухоли.

T0 – первичная опухоль не определяется.

T1 – опухоль размером до 2 см в наибольшем измерении, ограниченная тканью щитовидной железы.

T2 – опухоль размером от 2 до 4 см в наибольшем измерении, ограниченная тканью щитовидной железы.

T3 – опухоль размером более 4 см в наибольшем измерении, ограниченная тканью щитовидной железы.

T4a – опухоль любого размера, распространяющаяся за пределы капсулы щитовидной железы с прорастанием близлежащих тканей.

T4b – опухоль прорастает в превертебральную фасцию, сонную артерию либо медиастинальные сосуды.

N – регионарные лимфатические узлы.

Nx – недостаточно данных для оценки регионарных лимфатических узлов.

N0 – нет признаков метастатического поражения регионарных (лимфатических узлов).

N1 – имеется поражение регионарных лимфатических узлов метастазами.

N1a – поражены претрахеальные, паратрахеальные и претиреоидные лимфатические узлы (уровень VI).

N1b – метастатическое поражение (одностороннее, двустороннее или контралате-

ральное) подчелюстных, яремных, надключичных и медиастинальных лимфатических узлов (уровни I-V).

M – отдаленные метастазы.

M0 – метастазы в отдаленных органах не определяются.

M1 – отдаленные метастазы установлены.

Группировка по стадиям, помимо категорий TNM, учитывает гистологическое строение опухоли и возраст больных.

Папиллярный и фолликулярный рак.

Возраст больных до 45 лет.

Стадия I – любая T, любая N, M0

Стадия II – любая T, любая N, M1

Возраст больных 45 лет и старше.

Стадия I – T1NOMO

Стадия II – T2NOMO

Стадия III – T3NOMO, T1-3N1aMO

Стадия IVa – T4aNO-1aMO, T1-4aN1bMO

Стадия IVb – T4b, любая N, M0

Стадия IVc – любая T, любая N, M1.

Роль физических, химических и биологических факторов в развитии рака щитовидной железы

Известное выражение «Здоровье – это возраст + образ жизни» лишь подтверждает имеющиеся представления о том, что наряду с генетическими и онтогенетическими факторами, условия питания и обитания людей, а также особенности их взаимодействия с внешней средой оказывают несомненное влияние на онкологическую заболеваемость, в частности малигнизацию щитовидной железы. Существует значительное число так называемых экологически опасных факторов.

В настоящее время все канцерогенные воздействия четко расклассифицированы и, соответственно, могут быть экзогенного или эндогенного происхождения, физической, химической и биологической природы.

Физические канцерогены – гетерогенная группа воздействий, включающая ионизирующую радиацию, в частности α -, β -, γ -лучи, нейтроны и протоны, ультрафиолетовую, солнечную радиацию, электромагнитное воздействие, инфракрасные и рентгеновские лучи, длительное механическое воздействие [9, 43].

Другие факторы, в частности температурные и климато-световые воздействия микроволн и электрополей ассоциируются в ряде исследований с этногеографическими особенностями региона, и соответственно с развитием «про- или антинеопластиче-

ских» изменений в состоянии эндокринной системы [5, 9].

В настоящее время, очевидно, что образование в геноме участка с активными онкогенными свойствами не всегда приводит к малигнизации клетки и тем более к развитию заболевания. Возможность сохранения в геноме онкогенов возникает лишь при ослаблении клеточных репарационных механизмов, а заболевание онкологической природы формируется лишь при нарушении механизмов элиминации малигнизированных клеток [23].

Тем не менее, в многочисленных исследованиях убедительно показано, что воздействие ионизирующей радиации на организм является одним из ведущих этиологических факторов канцерогенеза, в том числе и онкологической патологии щитовидной железы [25, 27].

Следует отметить, что в качестве дополнительных патогенетических и модифицирующих факторов радиационного канцерогенеза в тиреоидной ткани рассматриваются доза и тип облучения (однократное и многократное воздействие), пол и возраст субъекта, особенности ангиогенеза, аутоиммунной реакции и вариации поступления йода в щитовидную железу [9, 38].

Как известно, одним из главных факторов, способствующих трансформации нормальных клеток щитовидной железы в опухолевые, является стимулирование пролиферации тиреоцитов под влиянием гормональных воздействий, факторов роста, дефицита йода. В отличие от взрослых, в детском организме отмечена значительно большая способность отвечать увеличением тиреоидной ткани на фоне дефицита йода, гормонального дисбаланса, центрогенных нейрогуморальных влияний. Последнее, вероятно, объясняет повышенную чувствительность в детском возрасте, как к внешнему, так и внутреннему облучению. Канцерогенное действие ионизирующей радиации наиболее высокое в возрасте до 15-19 лет, что нередко объясняется значительно большей (в 50-70 раз) интенсивностью пролиферации тиреоцитов в детском возрасте, по сравнению с периодом в 40-60 лет. Касаясь уровня пороговых доз канцерогенного воздействия ионизирующей радиации, следует отметить, что отечественным исследователям в экспериментальной онкологии удалось вызвать развитие злокачественных опухолей у обезьян с помощью малых доз

радиации (около 400 мкс радиоактивной энергии), поглощенной за 8-10 лет [13, 30].

Данные онкоэпидемиологии по республике Беларусь свидетельствуют о том, что злокачественные новообразования в щитовидной железе обычно появляются через 3-5 лет после облучения, пик развития неоплазии наблюдается через 15-20 лет. При этом возникают те же опухоли и с той же морфологией, что и у необлученных лиц; единственной отличительной их особенностью является мультицентричность [9, 10, 13, 30].

Аналогичная точка зрения относительно сроков развития неоплазии щитовидной железы после воздействия ионизирующей радиации высказывается и рядом других авторов. Так отмечено, что небольшие дозы внешнего облучения могут вызывать развитие неоплазии в щитовидной железе даже спустя 10-20 лет после воздействия канцерогена. При этом, по-видимому, нет пороговой дозы воздействия, доза облучения даже в 7 рад резко увеличивает риск возникновения рака. Зависимость развития РЩЖ линейна при дозах в диапазоне до 1000 рад. Приблизительно 5 случаев рака в год может развиваться у лиц, подвергшихся облучению в 1 рад. При дозах облучения в 200-500 рад у 5% облученных возможно возникновение РЩЖ примерно через 20 лет после облучения [9, 10, 13].

В настоящее время предпринимаются попытки исследования генетических аспектов канцерогенеза в условиях их долговременного радиационного воздействия. В этих целях проведен анализ цитогенетических показателей уровня хромосомных aberrаций в лимфоцитах периферической крови и частоты полиморфных вариантов генов эндотелиальной синтетазы оксида азота – NOS3 (VNTR в 4-м интроне) и глутатион S-трансфераз ($\theta 1$ и $\mu 1$ -GSTT, GSTM1) у 144 работников Северского химического комбината с различными формами злокачественных образований. При этом выявлены повышение частоты генотипов GSTT(+) и более низкие частоты генотипов GSTM1(+). Установлено, что полиморфизм гена NOS3 (AB) и генотипа GSTT связаны с общим числом разрывов хромосом и общим числом aberrаций хромосомных нитей [31].

Следует отметить, что источником нежелательного облучения щитовидной железы могут являться диагностические и терапевтические мероприятия, проводимые в связи с нетиреодной патологией (опухоли

головы, шеи, лимфопролиферативные заболевания). Установлено, что при химиотерапевтическом и лучевом лечении онкологических больных в организме образуются свободные радикалы, возникает недостаточность механизмов антирадикальной защиты клеток, дезорганизации структуры ДНК [2,3].

Как известно, воздействие канцерогенов физической природы приводит не только к развитию генных мутаций и хромосомных aberrаций, но и к повышению проницаемости лизосомальных мембран, дефициту АТФ, подавлению окислительно-восстановительных реакций, то есть развитию комплекса эпигеномных эффектов [2, 3, 23].

Наряду с канцерогенным эффектом физических факторов, очевидно, что развитие неоплазий может индуцироваться под влиянием химических канцерогенов – непрямого и прямого действия, экзогенного или эндогенного происхождения [39, 40].

К экзогенным канцерогенам относятся полициклические ароматические углеводороды, ароматические амины и аминокислоты, N-нитрозосоединения, металлы, металлоиды, лекарственные препараты, афлотоксины. К группе канцерогенов эндогенного происхождения относят свободно-радикальные продукты липопероксидации, модифицированные формы холестерина, жирных кислот, гормоны [35].

К настоящему моменту отмечено более 1300 химических соединений, большинство из которых являются проканцерогенами, приобретающими свойства высокоактивных канцерогенов в процессах метаболизма в самом организме.

Трансформация проканцерогенов в канцерогены происходит главным образом под влиянием неспецифических оксидаз в эндоплазматическом ретикулуме клеток печени и других органов. Так, полициклические ароматические углеводороды типа бензпирена или диметилбензантрацена превращаются в эпоксиды [35]. В то же время, некоторые проканцерогены трансформируются в канцерогены в результате спонтанных реакций. Канцерогены прямого действия, такие как нитрозамины, бета-пропионлактон, диметилкарбамилхлорид, вызывают канцерогенез без предварительной метаболической трансформации. Все химические канцерогены реагируют с клеточной ДНК, присоединяясь к ней ковалентно и вызывая образование многочисленных аддуктов, ин-

дуцируя одно- и двунитевые разрывы ДНК [6, 23, 35].

В ряде работ показано, что процесс возникновения и роста опухолей под влиянием химических канцерогенов носит двухфазный характер. Причем первая фаза онкогенной трансформации клеток характеризуется длительным латентным периодом (до 2-х лет) без признаков опухолевой прогрессии после воздействия канцерогенов. Однако повторное воздействие на тот же участок неканцерогенного вещества, стимулирующего регенеративную активность клеток, вызывает формирование сигнала доброкачественной опухоли, а затем и неоплазии [1, 6, 35].

Высказывается точка зрения относительно молекулярно-клеточных механизмов канцерогенеза под влиянием полициклических ароматических углеводородов. Последние обладают способностью превращать видимое излучение в ультрафиолетовое, индуцирующее развитие мутаций и онкогенной трансформации клеток [23, 35].

В исследованиях Bartsch H., 2004 относительно роли N-нитрозаминсоединений в патогенезе рака различной локализации показано, что нитрозаминная нагрузка у людей носит не только алиментарный экзогенный характер, но и возникает в процессе усиленного эндогенного синтеза в организме оксида азота (NO) при хронических воспалительных процессах при участии индуцибельной NO-синтазы. В свою очередь NO является источником образования канцерогенных нитрозаминов, реактивных кислород- и азотсодержащих соединений, повреждающих ДНК.

Как известно, одним из этиологических и патогенетических факторов развития РЩЖ является недостаточное поступление йода в организм [9].

Согласно исследованиям ряда авторов, оптимальная концентрация йода в воде составляет 20-24 мкг/л. Подавляющее большинство (88%), населения Смоленской области употребляли воду с пороговым содержанием в ней йода (не более 2,39 мкг/л) и лишь в 5 районах области содержание йода соответствует умеренно выраженному дефициту (3,0-3,9 мкг/л), что коррелирует с высокой частотой заболеваемости РЩЖ на данной территории [9, 25].

Установлено, что в случаях выраженной недостаточности поступления йода происходит относительный прирост заболеваемости за счет фолликулярных карци-

ном, а папиллярная карцинома начинает доминировать в случаях избыточного поступления йода при йодной профилактике. В ряде случаев избыток или недостаточность поступления йода в организм сочетаются с канцерогенным действием на щитовидную железу ионизирующей радиации, как это имело место при аварии на Чернобыльской АЭС [29].

Известно, что одним из факторов, который может обусловить увеличение частоты возникновения РЩЖ, является использование в комплексной терапии I^{131} . Однако эта точка зрения поддерживается не всеми авторами: так известно, что применение I^{131} для лечения диффузного токсического зоба не сопровождается увеличением частоты развития РЩЖ [10].

В механизмах обеспечения щитовидной железы, а также лактирующей молочной железы йодом важная роль отводится активности специфического белка – натрий/йод симпортера. Вариабельная экспрессия этого белка характерна для РЩЖ и рака молочной железы. Экспрессия этого белка в щитовидной железе модифицируется под влиянием факторов роста – эпидермального, инсулиноподобного, трансформирующего белка фактора, а также эстрогенов. Указанные факторы роста вовлечены в процесс неопластической трансформации щитовидной железы [23].

Показано, что у больных с новообразованиями щитовидной железы значительная часть функционирующего тиреоидного эпителия заменяется недействительной в функциональном отношении тканью щитовидной железы с наличием интратиреоидного йодного дефицита. Известно, что в условиях хронического дефицита йода формируются следующие механизмы канцерогенеза:

- 1) повышение уровня в крови ТТГ-фактора роста;
- 2) повышение чувствительности тиреоцитов к действию тиреотропного гормона (ТТГ) за счет возрастания внутриклеточной концентрации цАМФ и калия;
- 3) усиление ростстимулирующего эффекта эндотелиального фактора роста за счет снижения содержания йодликтона (йодированного деривата арахидоновой кислоты);
- 4) активация ангиогенеза, механизм которой остается невыявленным в условиях дефицита йода [9, 10, 23].

В литературе постоянно дискутируется вопрос о роли алиментарных факторов –

как факторов риска малигнизации клеток [5, 14]. В ряде работ показана патогенетическая взаимосвязь между интенсивным употреблением жиров и возникновением у человека рака толстой кишки, рака молочной железы, рака предстательной железы [41]. В экспериментах на животных обнаружили, что диета с высоким содержанием жира стимулировала возникновение новообразований кожи, молочной железы, печени, толстой кишки, индуцированными различными канцерогенами. Показано, что у человека фактором риска развития ряда опухолей является избыточное потребление насыщенных жиров, в то время как у животных ненасыщенные жиры (оливковое масло, масло соевых бобов, кукурузы) в большей степени стимулировали химический канцерогенез, чем насыщенные. Установлено, что такие продукты окисления ненасыщенных кислот, как эпоксиды, перекиси, гидроперекиси обладают мутагенными и канцерогенными свойствами. Все чаще высказывается точка зрения о том, что в процессе окисления полиненасыщенных жирных кислот, содержащихся в рыбьем жире, образуются липоперекиси – источники образования эпоксидов, кетонов, альдегидов [14].

Результаты исследований Коренева С.В. и соавт., 2005, позволяют установить прямую корреляционную взаимосвязь между ростом заболеваемости РЩЖ и увеличением содержания в пище Cs^{137} в Смоленской и Брянской областях, причем уровень последнего в дикорастущих ягодах был в 2,5-8 раза выше нормы на протяжении последних лет [25].

Роль наследственного фактора в патогенезе рака щитовидной железы

Данные литературы свидетельствуют о том, что значительное число злокачественных опухолей, в развитие которых так или иначе вовлечены гормональные и метаболические факторы, имеют и генетическое предрасположение. Пути и механизмы участия генетических факторов в процессе опухолевого роста могут быть достаточно многообразными [9].

В ряде исследований выдвигается точка зрения о роли случайных соматических мутаций в клетках тиреоидного эпителия в их онкогенной трансформации и последующем развитии РЩЖ. В соответствии с этой концепцией большинство случаев РЩЖ, независимо от гистологического варианта,

носят спорадический характер. Тем не менее, согласно результатам наблюдений других авторов, в отдельных семьях может выявляться от 2 до 8 родственников, страдающих тиреоидной карциномой. О таких наследуемых случаях говорят как о семейных вариантах, которые составляют до 35% случаев при медуллярном раке и 2,5 – 6,3% при папиллярном и фолликулярном РЩЖ. Причем, случаи семейного немедуллярного РЩЖ отличаются от спорадических более агрессивным течением, выраженной склонностью к мультифокальному росту и экстра-тиреоидной инвазией. Так, по данным завершеного в 2000 г. крупнейшего 40-летнего исследования норвежских онкологов, среди 18 пробандов с папиллярным раком из различных семей, только в 11 наблюдениях имел место идентичный тип опухоли, а в остальных 7 случаях (39%) были иные варианты немедуллярного рака (в 3-х – фолликулярный рак, а в 4-х – другие, более редкие формы неоплазии) [1, 9, 23, 38, 40].

Семейная папиллярная аденокарцинома щитовидной железы составляет около 5% всех папиллярных аденокарцином и, в отличие от спорадических аденокарцином протекает клинически более агрессивно. Исследователи сообщают, что семейная папиллярная аденокарцинома имеет тенденцию к двустороннему многофокусному поражению, часто с сосудистой инвазией и метастазированием в регионарные лимфатические узлы. При указанной патологии вероятность рецидива заболевания и отдаленного метастазирования выше, чем при спорадических формах [13, 30, 52].

Папиллярная аденокарцинома встречается при некоторых семейных синдромах, таких как:

- семейный аденоматозный полипоз кишечника и его подтипы – синдром Гарднера (Gardner) и Туркота (Turcot), сочетающийся с доброкачественными опухолями лицевых костей, доброкачественными опухолями кожи и других мягких тканей;

- комплекс Карни (Carney), включающий пигментные пятна, миксомы, шванномы, узелковую гиперплазию надпочечников, гиперкортизолизм, аденомы гипофиза, эндокринные опухоли яичек;

- болезнь Коудена (Cowden) – редко встречающееся аутосомно-доминантное заболевание, проявляющееся множественными гамартомами, возникающими в любых органах и высокой частотой доброкаче-

ственных и злокачественных опухолей молочной железы.

Детальное изучение роли наследственного фактора в этиологии и патогенезе медуллярного РЩЖ представлено в работах Г.В. Румянцевой и соавторов, 2006, 2007 и ряда других авторов [44]. Как известно, медуллярный РЩЖ – редкое заболевание, составляющее всего 5-7% от всех случаев РЩЖ, причем спорадическая форма медуллярного РЩЖ наблюдается в 70-80% случаев, в то время как основная (наследственная) с аутосомно-доминантным типом наследования отмечена в 20-30% наблюдений.

Клиническая картина наследственной медуллярной формы РЩЖ характеризуется более ранней малигнизацией клеток, мультицентрическим опухолевым ростом и поражением обеих долей щитовидной железы.

Семейная форма медуллярного РЩЖ вызвана мутациями в RET-протоонкогене, располагающимся в центральном участке 10 пары хромосом, кодирующем тирозинкиназу. Мутации в RET-протоонкогене повышают активность тирозинкиназы, индуцируя развитие медуллярной формы РЩЖ, феохромоцитомы или аденомы паращитовидных желез. В настоящее время диагноз семейной медуллярной формы РЩЖ ставится только в случаях наличия в семье более 10 носителей RET мутаций (больных и здоровых) [23, 38].

В последующих работах выявлено, что РЩЖ носит семейный характер в 6,7% случаев: медуллярный РЩЖ был наследственным у 26,5% больных, папиллярный РЩЖ у 4,3% [38]. Генетический скрининг среди кровных родственников, больных медуллярным РЩЖ, позволил диагностировать заболевание на доклинической стадии опухоли и провести превентивное хирургическое лечение. Скрининг компонентов синдрома множественных эндокринных неоплазий повысил его выявляемость в 1,8 раза. Герминальные мутации RET-протоонкогена у больных наследственным медуллярным РЩЖ чаще локализовались в 634-м кодоне (в 63,6% случаев), при данной мутации отмечено наиболее агрессивное течение заболевания.

В единичных публикациях высказано предположение о наличии в отдельных семьях наследственной предрасположенности к радиоиндуцированному канцерогенезу, в том числе вследствие воздействия малых доз облучения в результате Чернобыль-

ской аварии. В работе В.Г. Полякова и соавт., 2003 отмечено, что гиперчувствительность щитовидной железы к канцерогенному эффекту ионизирующей радиации опосредована патологией репарации ДНК, не связанной с апоптозом и протективной активностью p53 – протеина.

Таким образом, приведенные выше данные свидетельствуют о генетической предрасположенности к развитию неоплазии щитовидной железы. Однако, как показывают данные литературы, активация протоонкогенов возникает лишь на фоне индуцирующего воздействия канцерогенов физической, химической и биологической природы эндогенного и экзогенного происхождения [9, 38, 40].

Предшествующие фоновые заболевания щитовидной железы как факторы риска развития рака щитовидной железы

Вопрос о роли «фоновых» заболеваний в этиологии и патогенезе РЩЖ является чрезвычайно актуальным, поскольку позволяет установить причинно-следственные отношения в механизмах канцерогенеза. Отмечено, что у больных папиллярной и фолликулярной формами РЩЖ предрасполагающие факторы риска в виде предшествующей патологии были выявлены в 84-86% случаев, при этом сочетание нескольких факторов имело место у большинства больных – в 65,5% [32].

Одним из факторов риска развития РЩЖ является ее гиперплазия, обусловленная дефицитом йода в организме. В условиях блока синтеза тиреоидных гормонов компенсаторная гиперплазия в ряде случаев приобретает неопластический необратимый характер. Развитию злокачественных новообразований в щитовидной железе нередко предшествует узловой зоб, диффузная и узловая гиперплазия, доброкачественные опухоли (аденома). Наиболее высокий процент выявления раннего рака отмечается на фоне аденом и аденоматоза щитовидной железы. В то же время в 23,6% случаев фоновыми процессами перед развитием РЩЖ могут быть гиперпластические формы патологии [32].

Предшественниками РЩЖ часто являются: доброкачественные опухоли – в 65,1%, хронический тиреоидит – в 10-22,8%, узловой зоб – в 4,7-30% случаев. Такая разница в оценках роли доброкачественных узловых образований в канцерогенезе РЩЖ у неко-

торых клиницистов объясняется отсутствием четких дифференцировочных признаков между фолликулярной аденомой и зобом [10, 13, 25, 34].

Распространенность РЩЖ на фоне узлового зоба, по данным ряда авторов, составляет до 6%. В то время частота встречаемости узловых поражений щитовидной железы составляет от 3 до 7 % [34].

Частота «случайного» выявления РЩЖ по данным гистологических исследований при лечении эутиреоидного узлового зоба составляет 0,4-12,8%. Длительное время было принято считать, что тиреотоксикоз и РЩЖ не совместимы. Высказывалась и подтверждалась клиническими наблюдениями точка зрения о том, что избыточное выделение щитовидной железой тиреоидных гормонов препятствует возникновению злокачественных новообразований как в самой железе, так в других органах. Однако в последние 30 лет появились указания на то, что в ряде случаев имело место сочетание РЩЖ с диффузно-токсическим зобом. По данным литературы, при различных вариантах токсического зоба рак встречается в 2,5-9% случаев [10, 25, 33].

В связи с вероятностью развития РЩЖ на фоне диффузно-токсического зоба в 0,5-21,5% случаев это заболевание также стали рассматривать как один из факторов риска развития злокачественных опухолей [25]. На фоне токсических аденом рак формируется в 8,5% случаев [10]. Ряд авторов подчеркивают необходимость тщательного предоперационного обследования щитовидной железы даже при наличии клинических признаков явного тиреотоксикоза [30, 31, 33]. Как известно, рак первично, без предшествующей патологии, возникает только в 11,3-21% случаев [31].

Значение нарушений гормонального баланса организма в механизмах развития неоплазии щитовидной железы

В ранних работах одного из основоположников химического канцерогенеза Л.М. Шабада (1956, 1979) высказывается мысль о том, что реализация эффекта канцерогенов зависит от ряда факторов, в частности состояния нервной и гормональной регуляции процессов пролиферации и дифференцировки клеток макроорганизма, активности иммунологических механизмов защиты и неспецифических факторов рези-

стентности, обеспечивающих элиминацию малигнизированных клеток.

До настоящего момента остается актуальным вопрос о роли эндокринной системы в механизмах опухолевого роста, индуцированного химическими канцерогенами различных классов [4].

Органогамогены, в частности диоксины, оказывают влияние на гормональный статус, изменяя продукцию тиреоидных гормонов, стероидов, мелатонина, гастринина и инсулина, что является одним из составляющих гормонального канцерогенеза [9, 39].

Эндокринология РЩЖ отличается определенным своеобразием и может быть подразделена на несколько составляющих.

Как известно, полипептидные гормоны, прежде всего гипофизарные, могут быть вовлечены в процесс, который получил название «усиленной гормональной стимуляции». Избыточная секреция тиреотропного гормона в определенные периоды возраста и жизни человека приводит к более интенсивной пролиферации клеток щитовидной железы на фоне действия канцерогенов или снижения противоопухолевой защиты организма [9, 12].

Стимуляция пролиферации тиреоидных клеток опосредуется через аденилатциклазу, фосфолипазу С и увеличение внутриклеточной концентрации ионизированного калия. В то же время тиреотропный гормон гипофиза усиливает действие других митогенных факторов: инсулина, инсулиноподобного фактора роста I, эндотелиального фактора роста, вызывает усиление транскрипции ряда онкогенов – *c-myc*, *c-fos*. Рецепторы тиреотропного гормона состоят из 7 трансмембранных компонентов, ассоциированными с G-белками, обеспечивающими передачу сигнала с рецептора на эффекторный путь [29].

При анализе структуры малигнизированной ткани щитовидной железы обнаружено уменьшение содержания рецепторов тиреотропного гормона, сопряженное с угнетением захвата йода и усилением метилирования специфических участков ДНК [9].

Экспериментальные исследования и клинические наблюдения М.Э. Бронштейна, 1997 указывают на то, что повышение тиреотропной функции гипофиза с соответствующим увеличением уровня ТТГ в крови является немаловажным онкогенным фактором для щитовидной железы, особенно в очагах зобной эндемии. Уровень дефи-

цита йода и соответственно содержание вырабатываемого гипофизом тиреотропного гормона определяют характер формирующейся тиреоидной опухоли. Так, в районах с высоким содержанием йода в пище преобладает папиллярный рак, а с более низким – фолликулярный. С.О. Подвязниковым, 2000 убедительно показано, что повышение содержания тиреотропного гормона в крови является важным этиологическим и патогенетическим фактором развития опухоли щитовидной железы. Вместе с тем, подавление секреции тиреотропного гормона тиреоидными гормонами при дифференцированном РЩЖ оказывает лечебный эффект.

Согласно данным ряда авторов на этапе, предшествующем лечению РЩЖ, не обнаружено закономерных изменений уровня тиреоидных гормонов, антитиреоидных антител, тиреотропина в крови [28, 46].

Полагают, что определение тиреоглобулина в сыворотке крови не имеет практического значения на этапе первичной диагностики РЩЖ [28].

На протяжении ряда лет один из тиреоидных гормонов – трийодтиронин привлекает внимание своей необычной функцией в процессе бластомогенеза, участвуя в механизмах инициации канцерогенеза. Этот эффект был изучен наиболее подробно на модели онкогенной трансформации фибробластов линии 10T1/2 NIH/3T3 и NRK и рассматривался как пример сочетания генотоксических и негенотоксических механизмов участия гормонов в канцерогенезе. Соответственно, если подобные свойства трийодтиронина проявляются локально (по ауто- или паракринной сфере) при избыточной стимуляции щитовидной железы тиреотропином, то они должны приниматься во внимание и при объяснении механизма возникновения новообразования этого органа [9, 12].

Следует отметить, что болезни щитовидной железы, в том числе и РЩЖ более часто выявляются в женской популяции. Так женщины заболевают РЩЖ примерно в 2,5-3 раза чаще, чем мужчины. Причины подобного явления нельзя считать окончательно выясненными; тем не менее, установлены определенные перmissive взаимоотношения, существующие между тиреоидной и репродуктивной функциями [23].

Факторами риска для значительного числа злокачественных новообразований являются инсулинорезистентность, сахар-

ный диабет и ожирение, нередко упоминаемые вместе с метаболическим синдромом и составляющие их основу [9]. Применительно к РЩЖ в этом плане чаще всего упоминается ожирение.

Инсулин и инсулиноподобный фактор являются синергистами тиреотропного гормона в индуцировании клеточного роста, действуют через рецепторы, активирующие тирозинкиназу.

В ранее проведенных исследованиях некоторых авторов, посвященных внетиреоидным гормонально-метаболическим особенностям, которые могут быть выявлены у больных РЩЖ, было показано, что женщинам, страдающим фолликулярным раком, чаще присущи ранний приход менархе, более позднее наступление менопаузы и более длительный активный (репродуктивный) период. При папиллярной карциноме наиболее характерной особенностью нарушения метаболизма, косвенно связанной с гиперэстрогемией, является избыточная масса тела. Было подтверждено также наблюдение о том, что частота курящих среди женщин, больных РЩЖ, как правило, выше, чем в популяции в целом, что может иметь отношение к модифицирующему эффекту эстрогенов и косвенным образом характеризовать значимость эстрогенного фактора в развитии тиреоидной карциномы [9].

Как известно, эстрогены являются одним из факторов роста для тиреоцитов. В нормальной и малигнизированной ткани щитовидной железы выявлены рецепторы эстрогенов и прогестерона, частота обнаружения и концентрация которых коррелирует со степенью дифференцировки опухоли. В ткани тиреоидной карциномы в 50-60% случаев обнаруживают ароматазу, эстрогенсинтетазу. В то же время обнаружено, что антиэстроген – тамоксифен – ограничивает митогенный эффект эстрогенов на тиреоидную ткань. Дифференцированная тиреоидная карцинома выступает как компонент так называемых первично-множественных опухолей, при которых вторым новообразованием чаще всего является рак молочной железы. Эстрадиол в концентрации 10^{-8} - 10^{-6} М усиливает клеточное размножение в ряде линий РЩЖ, и этот эффект носит дозозависимый характер. В 50-60% случаев тиреоидных карцином иммуногистохимическим методом удается обнаружить ароматазу (эстрогенсинтетазу), что отражает способность к локальной продукции эстроге-

нов и может быть одним из факторов самоподдержания опухолевого роста. Использование эстрогенсодержащей заместительной гормонотерапии в менопаузе, а также применение стероидных контрацептивов, как правило, не увеличивает риска развития РЩЖ. В то же время, этот риск может, по некоторым данным, возрастать у женщин с искусственной менопаузой, которые в течение того или иного времени пользуются заместительной гормональной терапией. Эти и ряд других наблюдений демонстрируют необходимость продолжения изучения взаимосвязи эстрогенов с развитием и поддержанием роста опухолей щитовидной железы и, возможно, разработки на этой основе терапевтических и превентивных воздействий [8, 10, 12].

Важная роль в индукции злокачественного роста различной локализации и, в том числе РЩЖ, должна быть отведена стрессорным воздействиям. Как известно действие чрезвычайных раздражителей, угрожающих гомеостазу, способствует развитию оксидативного стресса за счет избыточной продукции гормонов адаптации – катехоламинов и глюкокортикоидов и так называемых антистрессорных факторов, в частности оксида азота. Последний закономерно вызывает окислительную модификацию ДНК за счет образования экзоциклических этено (Е) – аддуктов. Этено-аддукты образуются из основного продукта перекисного окисления липидов – линолевой и арахидоновой полиненасыщенных жирных кислот/ Резкое увеличение содержания указанных аддуктов при оксидативном и нитрозативном стрессе коррелирует с частотой риска развития онкологических заболеваний. Через образование этено-аддуктов в ДНК реализуются канцерогенные эффекты, избыток в организме таких металлов, как железо и медь [43].

**Роль активации протоонкогенов
и подавления активности
супрессирующих воздействий
на немалигнизированные клетки
в развитии рака щитовидной железы**

Как известно, формирование новообразований щитовидной железы является многоступенчатым процессом, включающим нарушение механизмов нормальной клеточной пролиферации и дифференцировки. Важнейшими регуляторами ростовой активности тиреоцитов являются тиреотроп-

ный гормон, степень экспрессии рецепторов на тиреоцитах к тиреотропному гормону, инсулиноподобные и другие факторы роста, интерлейкины, степень экспрессии онкогенов и генов-супрессии роста и т.д. Стимулирующим эффектом на пролиферацию тиреоцитов обладают фактор роста фибробластов, ИЛ-1, ИЛ-8, эндотелиальный фактор роста [9, 12, 23, 47].

При иммуногистохимическом исследовании фактор роста фибробластов и его рецептор обнаруживаются в ткани тиреоидных карцином с частотой 79-80%. Эндотелиальный фактор роста и его рецепторы определяются иммуногистохимическим методом в злокачественных опухолях щитовидной железы и отсутствуют в нормальной тиреоидной ткани и доброкачественных опухолях. В 58% наблюдений обнаружена экспрессия $TER\beta$ в отличие от аденом и TFR нормального эпителия. В фолликулярных карциномах это связано с мутацией *H-ras*.

Под влиянием канцерогенов физической, химической, биологической природы возникает активация онкогенов и усиление синтеза так называемых онкопротеинов, кодирующих факторы роста, рецепторные протеинкиназы, переводящие клетку в фазу G1 (*c-ras*, *c-erdB*), блокирующие апоптоз (*bic-2*) и других. В процессе малигнизации клетка теряет способность реагировать на ингибирующие сигналы, обеспечивающие остановку клеточного цикла деления, переход из G1-фазы в S-фазу, постмитотическую клеточную дифференцировку, развитие апоптоза [29].

Среди многочисленных клеточных онкогенов наиболее изученными в патогенезе опухолей щитовидной железы являются онкогены семейства *Ras* [1, 33, 38, 45]. Протоонкогены *H-Ras*, *K-Ras*, *N-Ras* локализуются у человека в разных хромосомах, кодируют синтез белка *p21 ras* [42]. Последний играет роль в передаче внутриклеточного сигнала от факторов роста, влияющего на пролиферацию и дифференцировку клеток. Не являясь рецептором факторов роста, *p21* имеет структурные и функциональные сходства с G-белками.

Установлено, что в процессе развития доброкачественных и злокачественных опухолей щитовидной железы имеют место два механизма активации протоонкогенов семейства *Ras*, связанных с точковыми мутациями в одном из критических кодонов или с амплификацией онкогена *H-Ras*. В нор-

мальной клетке белок p21 ras после активации передает сигнал эффекторной молекуле и инактивируется. В малигнизированных клетках белок p21 теряет способность к инактивации после передачи сигнала, что приводит к усилению пролиферации клеток, сдерживанию их дифференцировки [1, 23, 42].

Активация трех членов семейства онкогенов Ras обнаружена в фолликулярных и папиллярных карциномах щитовидной железы, причем в фолликулярных карциномах частота активации указанных онкогенов составила 80%, а папиллярных – 20% [51].

Как известно, особенностью фолликулярного рака является гематогенное метастазирование, а папиллярного рака – лимфогенное, в то же время обнаружена связь мутаций протоонкогенов Ras при фолликулярном раке с наличием отдаленных метастазов и неблагоприятным прогнозом при низкодифференцированной карциноме. Уровень мутации онкогенов Ras в клетках фолликулярного рака выше в районах с йодной недостаточностью, а при папиллярном раке в тех же районах значительно ниже.

Касаясь имеющихся данных относительно молекулярно-клеточных механизмов развития РЩЖ, следует отметить делецию с-тус – одного из транскрипционных ядерных протеинов. Протоонкогены c-fos и c-jun являются генами быстрого реагирования в регуляции специфических генов-мишеней, выявляющихся в 60% случаев при РЩЖ. В настоящее время, очевидно, что трансформация Ret-протоонкогена в активный онкоген, кодирующий тирозинкиназу, происходит при парацентрической инверсии на участке длинного плеча 10-й хромосомы, что приводит к активации тирозинкиназы и усилению передачи митогенных сигналов на тиреоциты. Так, активированная форма Ret-протоонкогена определяется в клетках папиллярного рака, а также папиллярно-фолликулярного с частотой 20-25%. Установлено, что точечные наследственные мутации онкогена Ret ассоциированы с синдромом МЕН2А, 2В и семейной медуллярной карциномой [1, 23].

Причем для папиллярных тиреоидных карцином, экспрессирующих Ret, характерен более благоприятный прогноз, в то время при недифференцированном злокачественном фенотипе тиреоидных карцином имеет место одновременная активация Ret, H-ras, K-ras. Этот факт не случаен: усиление

синтеза тирозинкиназы на фоне активации Ret-протоонкогена обеспечивает стимуляцию специфических внутриклеточных взаимодействий gas-протеинов. Последний содержит SH2-домен и обладает ГТФ-азной активностью и через ряд внутриклеточных посредников обеспечивают активацию ядерных транскрипционных факторов c-fos и c-jun.

Считается, что в клетках щитовидной железы только gas-мутаций недостаточно для онкогенной трансформации клеток. Мутации gas-онкогенов при неоплазии щитовидной железы сочетаются с активацией Met-протоонкогенов и G-протеинов.

Met-протоонкоген активируется в 70-75% фолликулярного РЩЖ и в 25% – папиллярного РЩЖ [1]. Клеточный протоонкоген Met кодирует трансмембранную тирозинкиназу – рецептор фактора роста гепатоцитов (HGF-фактор), являющуюся потенциальным митогеном для эпителиальных клеток и обеспечивающую инвазивный рост. Полагают, что активация клеточного онкогена Met может быть связана с образованием гибридной молекулы и амплификацией. Сверхэкспрессия в малигнизированных клетках щитовидной железы Met является критерием опухолевой прогрессии и неблагоприятного прогноза.

Важная роль в малигнизации клеток щитовидной железы отводится активации онкогена Ret, возникающей в процессе слияния тирозинкиназного домена протоонкогена Ret с 5 концом другого гена – Н4 (локус D10S170). Оба гена находятся на длинном плече 10-й пары хромосомы. Активация онкогена Ret специфична для папиллярного РЩЖ у человека. Онкоген Trk локализуется в коротком плече 10-1 хромосомы, кодирует тирозинкиназу – один из рецепторов фактора роста нервов (NGF), активируется в процессе формирования гибридной молекулы за счет слияния тирозинкиназного и трансмембранного доменов протоонкогена Trk с активирующим геном Trg. Активированный Trk обнаруживается только при папиллярном РЩЖ [1].

Что касается G-протеинов – это подсемейство ГТФ-связанных протеинов, включающих gas-подобные белки, обеспечивающих передачу ростового сигнала с рецепторов на внутриклеточные реакции. Мутации G-протеинов имеют место в 25% случаев при фолликулярном РЩЖ [29]. В механизмах онкогенной трансформации клеток, в

том числе и тиреоцитов, необходимо отметить подавление функции генов-супрессоров опухолевой прогрессии – Rb, p53, MDM2.

В отличие от онкогенов, действующих доминантно, антионкогены имеют рецессивный характер проявления, т.е. для опухолевой трансформации клеток необходима инактивация обеих генных аллелей [1, 29].

Установлено, что Rb является нуклеарным белком, выполняющим роль ростового супрессора за счет снижения активности ряда нуклеарных белков. Отмечено значительное снижение уровня Rb-белка в случаях фолликулярного рака. В 12% злокачественных опухолей щитовидной железы определяются мутации как Rb, так и p53 [50].

Важнейшим антионкогеном является ген-супрессор p53, который относится к категории доминантных антионкогенов. Последний, как известно, останавливает клетки в фазе G0 клеточного цикла при различных повреждающих воздействиях на ДНК, предохраняя клетки от накопления генных мутаций. Большинство мутаций гена p53 являются точковыми [29].

При утрате функции гена p53 возможно развитие злокачественных новообразований. При нормальной структуре и функции p53 работает система программированной смерти клеток, снижающая возможность развития канцерогенеза. Установлено, что развитие анапластического РЩЖ сочетается с мутациями p53 в кодоне 273 (замена глутамина на аргинин). Мутации гена p53 обнаружены в 9% фолликулярных и в 83% недифференцированных РЩЖ [1].

В то же время по данным других авторов выявляется одинаковая частота мутаций гена p53 в дифференцированных и недифференцированных формах РЩЖ. Проведенные данные относительно патогенеза РЩЖ убедительно подтверждают общие закономерности развития неоплазии независимо от их локализации, постулированные в современной концепции канцерогенеза – активации онкогенов и инактивации генов – супрессоров, обеспечивающих стадии развития инициации, промоции и опухолевой прогрессии.

Мутации p53 чаще всего обнаруживаются на поздних стадиях РЩЖ, а сочетание их с активацией *gas*- и *Gsa*-протоонкогенов свидетельствует о повышенной агрессивности рака.

Протеин MDM2 инактивирует ген p53 в процессе комплексования с ним. Эк-

прессия данного протеина обнаруживается в ткани РЩЖ и не выявляется при доброкачественных новообразованиях [29].

Систематизированный подход к решению проблем патогенеза паранеопластических расстройств при неоплазиях различной локализации нашли отражение в исследованиях Чесноковой Н.П., Барсукова В.Ю., Зяблова Е.В., Злобновой О.А., Агабекова А.И., которые проводятся на базе НУЗ Дорожной клинической больницы на ст. Саратов-II и кафедры факультетской хирургии и онкологии Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского с 2006 года по настоящее время.

Изучение характера и механизмов системного действия опухоли на организм при папиллярной и фолликулярной формах РЩЖ было достигнуто в процессе комплексного клиничко-лабораторного и инструментального обследования 492 пациентов, находившихся на лечении в клинике факультетской хирургии и онкологии ГОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздравсоцразвития России (на базе НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Саратов II» ОАО «РЖД») за период с 2005 по 2010 гг.

Под наблюдением находилось 198 больных фолликулярной формой РЩЖ, из них с I-II стадиями распространения неоплазии – 100 пациентов, с III-IV стадиями опухолевого процесса – 98 пациентов. Аналогичное обследование проводилось и в группе больных из 196 человек с папиллярной формой РЩЖ, из них с I-II стадиями распространения неоплазии – 98 пациентов, с III-IV стадиями опухолевого процесса – 98 пациентов. Из обследования исключались пациенты с предшествующими заболеваниями инфекционной и аллергической природы, с иммунодефицитным состоянием, гипоксиями различного генеза. Группу сравнения составили 98 человек без выраженных клинических проявлений какой-либо патологии.

Для постановки диагноза РЩЖ и рандомизации групп наблюдения применяли Международную гистологическую классификацию щитовидной железы (ВОЗ, 1989) и, соответственно, использовали традиционные методы комплексного обследования больных – сбор анамнеза с учетом факторов риска, осмотр и пальпацию щитовидной железы и регионарных лимфатических узлов, УЗИ щитовидной железы, тонкоигольную аспирационно-пункционную биопсию

с цитологическим исследованием пунктата, интраоперационное цитологическое исследование, гистологическое исследование удаленной ткани после оперативного вмешательства, осмотр ЛОР-органов, ларингоскопию.

Для выяснения роли системной активации процессов свободнорадикальной дестабилизации мембран клеток различной морфофункциональной организации определялись содержание в крови промежуточных продуктов липопероксидации – МДА и ДК, а также состояние активности антиоксидантной системы крови по уровню содержания в крови витамина Е, активности ферментов СОД и каталазы, определяемых общепринятыми колориметрическими и спектрофотометрическими методами.

Для оценки гормональной активности гипоталамо-тиреоидной системы проведено количественное определение в сыворотке крови тиреотропного гормона, трийодтиронина, тироксина и аутоантител к тиреопероксидазе методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием автоматического анализатора «ALISEI».

Состояние иммунологических механизмов защиты оценивали по содержанию в периферической крови субпопуляционного состава лимфоцитов (CD3-, CD4- и CD8-Т-лимфоцитов, CD19-лимфоцитов) методом непрямой иммунофлюоресценции с помощью моноклональных антител производства «Медбиоспектр» (Москва). О состоянии антителозависимой цитотоксичности по отношению к опухолевым клеткам судили по уровню CD16-NK-лимфоцитов. Активность В-системы в исследуемых группах больных оценивалась по уровню CD19-В-лимфоцитов в крови, а также содержания в крови IgG, IgA, IgM, определяемых методом радиальной иммунодиффузии.

Одновременно проводили оценку цитокинового статуса по содержанию в крови провоспалительных цитокинов – ИЛ-1, ФНО- α , ИЛ-6, ГКСФ.

Концентрацию цитокинов определяли в сыворотке крови с помощью иммуноферментных тест-систем, основанных на «сэндвич»-варианте твердофазного иммуноферментного анализа («Вектор-Бест», Новосибирск) в соответствии с инструкцией фирмы производителя.

Все исследования проведены в момент поступления пациентов в стационар до применения адекватной комплексной терапии.

Комплексное обследование больных фолликулярной формой РЩЖ позволило впервые выявить закономерности системных паранеопластических расстройств, характерные для начальных стадий заболевания (I-II стадии) и метастатических форм патологии (III-IV стадии).

Касаясь изменений клеточного состава и ряда метаболических показателей периферической крови при фолликулярной и папиллярной формах РЩЖ, следует отметить, что развитие I-II стадий заболевания характеризовалось появлением лимфопении, гипогликемии. В то же время не возникало изменений со стороны других форменных элементов белой и красной крови, а также ряда метаболических показателей крови – белкового спектра, уровня мочевины, общего содержания билирубина, электролитов: натрия, калия, кальция [20].

При папиллярной форме РЩЖ на I-II стадиях развития неоплазии имели место выраженные лимфопения и гипогликемия. Другие метаболические показатели и показатели клеточного состава крови не изменялись по отношению к таковым групп контроля.

Таким образом, установленные закономерности формирования системных паранеопластических расстройств в виде лимфопении и гипогликемии имели место уже на начальных стадиях распространения неоплазии при фолликулярной и папиллярной формах РЩЖ.

Механизмы развития указанных сдвигов очевидны: с одной стороны в связи с биохимическим атипизмом – пролиферирующие малигнизированные клетки являются «ловушкой» для глюкозы, а с другой стороны – выброс гормонов адаптации (адренокортикотропного гормона и глюкокортикоидов) вызывает развитие апоптоза и лизиса лимфоидной ткани [6].

По мере распространения фолликулярной формы неоплазии (III-IV стадии) лимфопения прогрессировала. При этом возникал сдвиг лейкоцитарной формулы влево, развивались моноцитопения, эозинофилия, тромбоцитопения, ускорение СОЭ. Усугублялись и системные метаболические расстройства в виде прогрессирующей гипогликемии, развития гипоальбуминемии, гиперглобулинемии.

Аналогичные закономерности изменений клеточного состава периферической крови и ряда интегративных показателей

метаболического статуса выявлены на метастатических стадиях (III-IV стадии) папиллярной формы РЩЖ. Об этом свидетельствовали прогрессирующая лимфопения, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, моноцитопения, незначительная эозинофилия, тромбоцитопения, ускорение СОЭ. Показатели содержания в крови эритроцитов и гемоглобина оставались стабильными в пределах нормы на различных стадиях распространения неоплазии при фолликулярной и папиллярной формах РЩЖ [18, 20].

Резюмируя вышеизложенное, следует заключить, что развитие стадии метастазирования при дифференцированных формах РЩЖ закономерно сочетается с системными паранеопластическими расстройствами в виде гипогликемии, гипоальбуминемии, гиперглобулинемии, а также сдвигами со стороны клеточного состава периферической крови в виде лимфопении, моноцитопении, тромбоцитопении, ускорения СОЭ. Комплексное определение указанных показателей может быть использовано в качестве дополнительных объективных критериев диагностики стадии метастазирования неоплазии при папиллярной и фолликулярной формах РЩЖ, когда использование традиционных методов обследования недостаточно для оценки степени распространения неоплазии, особенно при «латентной» форме РЩЖ.

Целью последующих исследований явилась сравнительная оценка состояния процессов свободнорадикальной дестабилизации биомембран, активности антиоксидантной системы крови в динамике распространения неоплазии.

Как известно, свободные радикалы являются неизменными спутниками разнообразных внутриклеточных и внеклеточных метаболических процессов в условиях нормы и патологии [2, 3, 23, 26].

Адекватное образование свободных радикалов в условиях нормы обеспечивает стабильность структуры ядра, биологических мембран клеток, их рецепторного аппарата, сохранность функциональной активности клеток и процессов их контактного взаимодействия.

Источником образования свободных радикалов являются окислительно-восстановительные реакции в митохондриях, монооксигеназные реакции в эндоплазматическом ретикулуме, а также в метаболических системах, содержащих металлы перемен-

ной валентности, в процессах фагоцитоза, метаболизма катехоламинов, взаимопревращений простагландинов [3, 23, 26].

Как известно, к числу первичных свободных радикалов относят супероксид, интроксид, убихинон [3].

Свободные радикалы – короткоживущие в биологических системах молекулы, поэтому их определение чрезвычайно затруднено. В связи с этим очевиден тот факт, что в большинстве исследований в целях оценки состояния свободнорадикальной дезорганизации биологических мембран клеток определяют содержание в крови и тканях продуктов липопероксидации – ДК и МДА. В последние годы появился ряд сообщений о роли свободных радикалов в механизмах онкогенной трансформации клеток, развитии опухолевой прогрессии, в частности, в процессах метастазирования при неоплазиях различной локализации [2, 3, 23].

Результаты проведенных нами исследований позволили установить, что уже на ранних стадиях фолликулярной формы РЩЖ (I-II стадии заболевания) возникает избыточное накопление в крови ДК и МДА, прогрессирующее на стадиях метастазирования неоплазии (III-IV стадии заболевания). Одновременно обнаружено и возрастающее по мере распространения неоплазии содержание в крови МСМ – интегративного показателя аутоинтоксикации [2, 23].

Как оказалось далее, одним из патогенетических факторов активации процессов липопероксидации при фолликулярной форме РЩЖ явилась недостаточность ферментного и неферментного звеньев антиоксидантной системы крови, на что указывало снижение активности СОД, уровня витамина Е в крови и ПРЭ.

Аналогичная закономерность системной активации процессов липопероксидации на фоне недостаточности антиоксидантной системы крови выявлена и при папиллярной форме РЩЖ. Уже на ранних стадиях развития неоплазии имели место возрастание содержания в крови МДА, ДК, МСМ, снижение содержания витамина Е и ПРЭ, а также падение активности СОД.

По мере распространения папиллярной формы РЩЖ (III-IV стадии заболевания), активность СОД оставалась стабильно низкой, а содержание витамина Е в крови достигало минимальных значений.

Таким образом, в процессе сравнительной оценки метаболического статуса при

фолликулярной и папиллярной формах РЩЖ была обнаружена еще одна закономерность развития паранеопластических метаболических расстройств, неизменно сопутствующих формированию дифференцированных форм неоплазии в щитовидной железе и прогрессирующих по мере развития метастатических стадий патологии – активации процессов липопероксидации на фоне недостаточности антиоксидантной системы крови.

Касаясь функциональной значимости обнаруженных нами нарушений метаболического статуса при РЩЖ, следует отметить, что одну из первых линий защиты клеток от агрессивного действия свободных радикалов обеспечивают ферменты – СОД и каталаза.

Различаясь по структуре активного центра и полипептидной цепи все СОД (металлоферменты) катализируют одну и ту же реакцию дисмутации: $\cdot\text{OO} + \cdot\text{OO} + 2\text{H}^+ \rightarrow \text{O}_2 + \text{HOON}$. Образующаяся в процессе этой реакции перекись водорода разрушается до H_2O_2 и O_2 при участии каталазы, активность которой высока в эритроцитах, печени, почках [3].

Как показали проведенные нами исследования, активность каталазы крови остается стабильной в пределах нормы и на ранних, и на поздних стадиях развития РЩЖ, в то время как активность СОД резко снижается, особенно при метастатических формах неоплазии.

Как известно, в условиях нормы СОД ускоряет спонтанную реакцию дисмутации супероксиданион-радикала в 200 раз. Естественно, что подавление активности СОД является ведущим патогенетическим фактором накопления активной формы кислорода-супероксиданион-радикала [3].

Высокая реактогенность свободных радикалов, способность к дезорганизации структур клеток различной морфофункциональной принадлежности обусловлена их свойством выступать в роли мощных окислителей, захватывающих недостающий на их внешней орбитали электрон от липидных компонентов мембран клеток и субклеточных фракций, SH-групп стромальных и ферментных белков, нуклеиновых кислот и других соединений [2, 3, 22].

Установлено, что действие ферментных антиоксидантов в целостном организме дополняется естественными антиоксидантами, в частности витаминами группы E, A,

K, P, стероидными гормонами и другими соединениями. Витамин E относится к категории жирорастворимых биоантиоксидантов, защищает от свободнорадикальной дестабилизации биологических мембран, в частности цитоплазматические, митохондриальные, лизосомальные. Обнаруженный нами дефицит витамина E – ловушки свободных радикалов, является одним из патогенетических факторов развития цитолиза.

Дефицит антиоксидантов и мембранопротекторов при папиллярной и фолликулярной формах РЩЖ проявлялся и снижением ПРЭ, коррелирующим со стадией распространения неоплазии.

Таким образом, недостаточность антиоксидантной системы крови приводит к образованию избыточных концентраций активных форм кислорода, индуцирующих в свою очередь процессы липопероксидации биологических мембран с последующим образованием еще большего количества вторичных свободных радикалов при окислении полиненасыщенных жирных кислот. Накопление в гидрофобном слое мембран клеток гидрофильных группировок ROOH, вызывает нарушение пассивной трансмембранной диффузии различных соединений [22, 23].

Цитопатогенные эффекты свободных радикалов связаны не только с активацией процессов липопероксидации биомембран клеток, но и с окислительной модификацией структурных и ферментных белков.

Так, при взаимодействии супероксиданион-радикала с белками клетки и внеклеточной среды образуются в значительном количестве низкомолекулярные фрагменты с молекулярной массой около 5000 Д. Подтверждением этого положения является обнаруженная нами закономерность прогрессирующего увеличения содержания МСМ в крови пациентов с фолликулярной и папиллярной формами РЩЖ.

Резюмируя приведенные выше данные в целом, следует заключить, что индукция образования свободных радикалов в клетках может служить промотором модификации структуры ДНК, малигнизации клеток, формирования инициации клеток и опухолевой прогрессии.

Объективными метаболическими критериями опухолевой прогрессии, в частности метастазирования трансформированных клеток при фолликулярной и папиллярной формах РЩЖ, является увеличение со-

держания в крови ПРЭ, МДА, ДК, МСМ, снижение активности СОД и уровня витамина Е в крови.

В соответствии с современными концепциями канцерогенеза о механизмах и стадийности развития неоплазий различной локализации очевидно, что возникновение онкогенной трансформации, индуцируемой различными канцерогенами экзогенной или эндогенной природы, не означает еще формирования онкологического заболевания.

Малигнизированные клетки подвергаются постоянной элиминации за счет специфических и неспецифических антицеллюлярных механизмов защиты, в частности аллогенного торможения, кейлонного ингибирования канцеролиза, при участии макрофагов, системы комплемента, активных форм кислорода. Немаловажная роль в подавлении процессов опухолевой прогрессии отводится состоянию иммунологических механизмов защиты, обеспечивающих антителозависимый фагоцитоз, комплемент – зависимый цитолиз опухолевых клеток, антителозависимую токсичность НК-лимфоцитов, а также CD8-лимфоцитов.

В связи с вышеизложенным не случаен тот факт, что состояние иммунологических механизмов защиты является объектом пристального изучения различных специалистов.

Высказывается точка зрения, что предшествующее неоплазиям иммунодефицитное состояние является фактором риска развития канцерогенеза [23].

В то же время установлено развитие недостаточности В- и Т-систем лимфоцитов при злокачественных новообразованиях различной локализации. Индукция иммунного ответа при неоплазиях обеспечивается экспрессией на цитоплазматической мембране новых белков – продуктов активации онкогенов – онкофетальных белков, гетероантигенов, вирусоспецифических антигенов и других [36].

В механизмах развития иммунодепрессии, свойственной различным онкологическим заболеваниям, установлена определенная стадийность. Для начальных стадиях развития неоплазии наибольшее значение имеет нарушение экспрессии антигенов МНС I и II классов и рецепторов Т-хелперов, в связи с чем нарушено «двойное» распознавание онкоантигенов, экспрессированных на мембранах опухолевых клеток. Для поздних стадий опухолевой прогрессии ха-

рактерно снижение количественных показателей клеточного иммунитета, затрагивающих Т-лимфоциты, НК-клетки, цитотоксические моноциты – макрофаги [6, 21, 36].

До настоящего момента оставались не систематизированными сведения о характере и механизмах нарушения гуморального и клеточного звеньев иммунитета при дифференцированных формах РЦЖ в динамике распространения неоплазии.

В связи с вышеизложенным целью следующего фрагмента исследований явилось изучение состояния активности клеточного и гуморального звеньев иммунитета при указанных формах РЦЖ на ранних стадиях опухолевого процесса (I-II стадии) и на метастатических стадиях распространения неоплазии (III-IV стадии).

Как показали результаты исследований на начальных стадиях развития папиллярной и фолликулярной форм РЦЖ не возникает сколько-нибудь выраженных изменений со стороны гуморального звена иммунитета: остаются в пределах нормы содержание в крови иммуноглобулинов классов G, A, M, а также субпопуляционное представительство в периферической крови CD19-В-лимфоцитов. В то же время при развитии I-II стадий неоплазии при обеих гистологических формах РЦЖ имело место снижение уровня CD4-Т-лимфоцитов, CD16-лимфоцитов. Аналогичные изменения клеточного звена иммунитета на ранних стадиях распространения злокачественного новообразования отмечены и при раке прямой кишки, раке молочной железы, при первично-множественном синхронном раке молочной железы. Однако при указанных выше онкологических заболеваниях недостаточность клеточного звена иммунитета сочеталась с выраженным падением содержания иммуноглобулинов классов G, A, M уже на начальных стадиях развития неоплазии [16, 23].

Таким образом, одной из особенностей иммунодефицитного состояния при дифференцированных формах РЦЖ является недостаточность клеточного звена в виде снижения содержания в крови CD4-Т-лимфоцитов, CD16-лимфоцитов, формирующаяся уже на ранних стадиях опухолевого процесса и опережающая развитие недостаточности гуморального звена иммунных реакций.

Касаясь значимости выявленных нами изменений иммунного статуса следует от-

метить, что CD16-лимфоциты не несут маркерных молекул Т- и В-систем лимфоцитов, дифференцируются из общей клетки – предшественника Т- и В-лимфоцитов. В их мембранах отсутствуют антигенспецифический рецептор.

Однако есть рецепторы для Fc-фрагмента иммуноглобулинов. В связи с этим NK-клетки обеспечивают антигензависимую цитотоксичность. Аналогичная цитотоксичность может обеспечиваться нейтрофильными лейкоцитами, моноцитами, эозинофилами. Как показали приведенные выше результаты исследований, клеточный состав белой крови при I-II стадиях распространения фолликулярной и папиллярной форм РЦЖ, за исключением содержания лимфоцитов, не изменялся. Оставалось в пределах нормы и содержание иммуноглобулинов в крови, что свидетельствует в целом о достаточной антителозависимой цитотоксичности, обеспечиваемой фагоцитами.

Проведенная далее оценка иммунного статуса на метастатических стадиях РЦЖ (III-IV стадии), позволила выявить общие закономерности качественных и количественных изменений со стороны иммунной системы при дифференцированных формах РЦЖ. При фолликулярной форме заболевания имело место выраженное прогрессирующее снижение представительства в крови CD4-Т-лимфоцитов. В то же время резко снижался уровень CD3-Т-лимфоцитов, уменьшалось содержание CD8-Т-лимфоцитов, а уровень CD16-лимфоцитов оставался стабильно низким.

При папиллярной форме РЦЖ на метастатических стадиях неоплазии также отмечено снижение содержания в крови CD3- и CD4-Т-лимфоцитов, выраженное, однако, в меньшей степени, чем при фолликулярной форме РЦЖ. Одновременно имело место снижение уровня CD8-Т-лимфоцитов и CD16-лимфоцитов, выраженное в такой же степени, как и при фолликулярной форме РЦЖ.

Следует отметить, что снижение уровня NK-клеток в крови при развитии РЦЖ сочетается и с ослаблением антителозависимой цитотоксичности этих клеток [7, 8].

Как известно, характерной особенностью клеток микроокружения опухоли является активация гликолитических реакций, протеолиза и соответственно развитие ацидотических сдвигов. В то же время установлено, что повышенная кислотность снижает

pH-зависимую функцию ряда эффекторных клеток, в частности NK-лимфоцитов, Т-лимфоцитов, антигенпрезентирующих клеток за счет усиления экспрессии HLA-G антигенов опухолевыми клетками.

Как показано нами впервые, на поздних стадиях развития неоплазии при папиллярной и фолликулярной формах формировался В-зависимый иммунодефицит, характеризующийся снижением субпопуляционного представительства в крови CD19-В-лимфоцитов, а также уровня иммуноглобулинов G, A, M [23].

Остается спорным вопрос о роли В-системы лимфоцитов в механизмах канцерогенеза. По мнению ряда авторов антитела играют неоднозначную роль в развитии неоплазии. В ряде случаев возможно появление ростстимулирующих антител против онкоантигенов. Ряд антител, не обеспечивая разрушения опухолевых клеток, могут экранировать опухолевые антигены и блокировать цитотоксические эффекты макрофагов, NK-клеток, CD8-Т-лимфоцитов.

Тем не менее, очевидно, что снижение уровня CD19-В-клеток и IgG – основного класса иммуноглобулинов с высокой аффинностью к антигенам-аллергенам, а также IgA и IgM не обеспечивают развитие противобактериального, антитоксического иммунитета, цитолитических комплементопосредованных реакций, то есть противоопухолевой и противоинфекционной защиты организма [15].

Снижение уровня IgM в крови, обеспечивающих первую линию защиты против клеток, несущих генетически чужеродную информацию, а также падение содержания в крови IgA, формирующих противовирусную и противобактериальную защиту слизистых оболочек, являются факторами риска развития инфекционных заболеваний у онкологических больных [15, 40].

Резюмируя вышеизложенное, следует заключить, что к паранеопластическим расстройствам, формирующимся при малигнизации клеток щитовидной железы, в частности при папиллярной и фолликулярной формах патологии, относятся: снижение содержания в крови CD16-лимфоцитов, CD4-Т-лимфоцитов, CD8-Т-лимфоцитов, соотношения CD4/CD8-Т-лимфоцитов, уровня CD19-В-лимфоцитов, IgG, IgM, IgA. Мониторинг указанных показателей позволяет выявить латентные формы РЦЖ, проявляющиеся формированием отдаленных мета-

стазов на фоне незначительных изменений структуры щитовидной железы.

Касаясь значения нарушений иммунного ответа в механизмах канцерогенеза, следует отметить, что иммунная система в ряде случаев может обеспечивать не отторжение опухоли, а её развитие. В то же время отмечается выраженная дисфункция клеточного звена иммунитета, связанная в значительной мере с нарушением баланса «регуляторных» цитокинов, оказывающих протонкогенное или антионкогенное действие [6, 24].

В последнее время появилось достаточное количество работ в отечественной и зарубежной литературе, касающихся классификации и структуры цитокинов, механизмов их локального и дистантного действия [6, 23].

Как известно, цитокины представляют собой регуляторные пептиды с полипотентным локальным и системным действием на клетки-мишени за счет специфического связывания высокоаффинными мембранными рецепторами. В настоящее время идентифицировано около 200 полипептидных веществ со свойствами цитокинов – плейотропностью и взаимозаменяемостью биологического действия, отсутствием антигенной специфичности, проведением сигнала за счет взаимодействия со специфическими клеточными рецепторами. Цитокины, оказывают биологические эффекты на различные типы клеток, обеспечивая регуляцию эмбриогенеза, иммунопоза, репаративной регенерации, формирование защитных реакций на местном и системном уровнях. На основании ряда исследований четко определены и общие свойства цитокинов, объединяющие их в самостоятельную систему регуляции [6, 7, 8].

Во-первых, цитокины являются белками или полипептидами с молекулярной массой от 5 до 50 кДа, не имеют антигенной специфичности, в то же время активируют антигениндуцированные реакции Т- и В-лимфоцитов.

Синтез цитокинов – индуцибельный процесс, возникающий в основном на поврежденной ткани инфекционной и неинфекционной природы. Один и тот же цитокин продуцируется различными по гистогенетическому происхождению клетками, действует на различные типы клеток, вызывая различные биологические эффекты через специфические клеточные рецепторные

комплексы. Однако ряд цитокинов могут использовать общие субъединицы рецепторов.

В последнее время все больше появляется сведений в литературе относительно роли нарушений баланса цитокинов в патогенезе заболеваний различной этиологии, в частности инфекционной, иммуноаллергической природы, а также в развитии онкологических заболеваний различной локализации [8, 19, 24].

Так, в ряде исследований представлены данные о дисбалансе интерлейкинов и изменении профиля цитокинов, продуцируемых Т-хелперами 1 (Th1) и Th2 при различных злокачественных новообразованиях [7, 19, 24].

Для решения поставленных в работе цели и задач, касающихся патогенеза системных паранеопластических расстройств при папиллярной и фолликулярной формах РЩЖ, нами проведено определение в крови цитокинов – ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α и ГКСФ [19, 23].

Как показали результаты проведенных нами исследований развитие I-II стадий неоплазии при дифференцированных формах РЩЖ сочеталось с выраженным увеличением содержания в крови таких провоспалительных цитокинов, как ИЛ-1, ФНО- α и ГКСФ.

Причем при фолликулярной форме РЩЖ отмечено прогрессирующее увеличение содержания в крови провоспалительных цитокинов – ИЛ-1, ФНО- α , ГКСФ по мере распространения неоплазии и достигающее максимума на III-IV стадиях заболевания.

При папиллярной форме РЩЖ содержание в крови указанных цитокинов остается стабильно высоким на всех стадиях опухолевого процесса.

Касаясь биологической значимости возрастания уровня в крови ИЛ-1, необходимо отметить следующие данные литературы, свидетельствующие об адаптивном компенсаторно-приспособительном характере усиления продукции указанного цитокина моноцитарно-макрофагальными клетками, лимфоцитами и другими клеточными элементами. Как известно, ИЛ-1 осуществляет различные функции: индуцирует хемотаксис полиморфноядерных лейкоцитов, хемотаксис макрофагов, пролиферацию эндотелиальных клеток и остеобластов, стимулирует дифференцировку и пролиферацию В-клеток, высвобождение факторов, связан-

ных с ростом и дифференцировкой миелоидной и лимфоидной клеточных линий, играет роль в регуляции и транскрипции гена ИЛ-2 и гена ИЛ-3 в определенных Т-клеточных линиях [7].

В то же время ИЛ-1 – продуцируется макрофагами, эндотелиальными клетками, В- и Т-лимфоцитами, обладает множественными эффектами:

1) усиливает пролиферацию CD4-Т-лимфоцитов, рост и дифференцировку В-клеток;

2) способствует активации продукции антител и усиливает связывание НК-клеток с опухолевыми клетками;

3) действует на мононуклеарные фагоциты и клетки васкулярного эндотелия, стимулируя дальнейшую продукцию ими ИЛ-1 и вызывая синтез других цитокинов: ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-10 и ИЛ-12;

4) стимулирует процессы гемопоэза, начиная с уровня стволовых кроветворных клеток.

Усиление продукции ИЛ-1 и ИЛ-6 обеспечивает, с одной стороны активацию иммунологических механизмов защиты против опухолевых клеток, а с другой развитие протоонкогенного действия за счет стимуляции ангиогенеза в зоне неоплазии, подавления экспрессии МНС антигенов на малигнизированных клетках, усиление синтеза ростовых факторов и метастазирования опухоли [24]. В то же время отмечено, что ИЛ-1 способен активно ингибировать экспрессию на клетках антигенов гистосовместимости II класса, что препятствует реализации противоопухолевого иммунитета.

Результаты проведенных нами далее исследований свидетельствовали о том, что содержание ИЛ-6 в крови больных дифференцированными формами РЦЖ при I-II стадиях распространения неоплазии не отличалось от показателей контрольной группы, возрастая лишь при III-IV стадиях распространения опухолевого процесса.

Как известно, ИЛ-6 продуцируется активированными моноцитами или макрофагами, эндотелиальными клетками, фибробластами, активированными Т-клетками, а также рядом клеток, не являющихся иммунными. Некоторые эффекты, вызываемые ИЛ-6, аналогичны наблюдаемым при действии ИЛ-1 и ФНО- α . Однако основное действие ИЛ-6 связано с его участием в качестве кофактора при дифференцировке В-лимфоцитов, их созревании и преобразо-

вании в плазматические клетки, секретирующие иммуноглобулины [7, 8].

Обращает на себя внимание и тот факт, что большинство типов опухолевых клеток экспрессируют рецепторы для цитокинов семейств ИЛ-1 и ИЛ-6. Внутриклеточные сигнальные молекулы представлены транскрипционными факторами NF κ B, STAT1, STAT3, запускающими пролиферацию, ингибирующими апоптоз и приводящими к синтезу ростовых факторов. Согласно данным ряда авторов провоспалительные цитокины могут не только усиливать рост, но и метастазирование опухолевых клеток [6, 7].

Результаты проведенного нами исследования свидетельствовали о возрастании содержания в крови ФНО- α при папиллярной и фолликулярной формах РЦЖ на начальных стадиях неоплазии, еще большем увеличении его уровня в крови на поздних метастатических стадиях заболевания и соответственно о возможном развитии про- и антионкогенных эффектов указанных цитокинов.

Что касается обнаруженного нами увеличения содержания в крови при дифференцированных формах РЦЖ ФНО- α следует отметить, что он является единственным цитокином, обладающим прямым цитотоксическим эффектом в отношении опухолевых клеток. Цитотоксический эффект ФНО- α , с одной стороны, может реализоваться мембранным мономером ФНО- α при межклеточных контактах иммунокомпетентной клетки с клеткой-мишенью, а с другой стороны, тример ФНО- α , связанный с транспортными молекулами, может транспортироваться с кровотоком к эффекторным клеткам. Тример ФНО- α связывается с рецепторами ФНО- α на опухолевых клетках и денатурирует их. Несмотря на то, что на всех клетках обнаруживается ФНО-рецептор, только мутантные клетки связываются с ФНО- α и разрушаются. Высокие концентрации ФНО- α определяются у больных при генерализованном злокачественном процессе, и являются проявлением защитной реакции иммунной системы. В большинстве случаев, повышение концентрации ФНО- α приводит к его полимеризации и снижению противоопухолевого эффекта. Кроме того, высокие концентрации ФНО- α обладают негативным действием – вызывают развитие выраженных местной и общей воспалительной реакций, кахексии, угнетение активности моноцитов, тканевых

макрофагов и других клеток и являются одним из патогенетических факторов развития у онкологических больных паранеопластических синдромов [24].

Проведенное нами далее определение содержания в крови больных дифференцированными формами РЦЖ ГКСФ свидетельствовало о возрастании его уровня на начальных стадиях заболевания, достигающего максимума в период метастазирования опухолевых клеток, то есть на III-IV стадиях распространения неоплазии.

Остановившись на значении возрастания уровня в крови больных фолликулярной и папиллярной формами РЦЖ ГКСФ, следует остановиться на ряде данных литературы. ГКСФ впервые описан как фактор, стимулирующий терминальную дифференцировку ряда миело-моноцитарных клеточных линий и образование миелоидных колоний клетками костного мозга [24].

ГКСФ синтезируется в организме человека многими типами клеток – моноцитами, макрофагами, фибробластами, эндотелиальными клетками.

Как известно, кроме клеток – предшественников ГКСФ увеличивает функциональную активность зрелых лейкоцитов – нейтрофилов, усиливает продукцию ими кислородных радикалов и антителозависимую цитотоксичность, уменьшает LPS-индуцированную продукцию провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β и ФНО- α), ИФН- γ , стимулирует синтез ИЛ-4, ИЛ-10, Th2 и гуморальные реакции [23].

Таким образом, развитие системных паранеопластических расстройств при дифференцированных формах РЦЖ в значительной мере обусловлено гиперпродукцией лимфоидной тканью, моноцитарно-макрофагальными клетками, фибробластами, провоспалительными цитокинами, обладающих широким спектром биологических эффектов локального и дистантного действия.

Мониторинг показателей содержания в крови провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α , ГКСФ может быть использован при оценке системных паранеопластических расстройств в динамике развития фолликулярной и папиллярной форм РЦЖ, особенно при «латентном» его течении.

По данным ряда авторов возрастание содержания в крови ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α приводит к развитию стереотипных системных расстройств гормонального баланса, в

виде усиления продукции адренокортикотропного гормона, гонадотропного гормона, снижающих функциональную активность иммуноцитов, повышающих интенсивность липолиза, снижающих аппетит, и к другим соматическим расстройствам [6].

До настоящего момента остаются актуальными вопросы, касающиеся роли нарушений гормонального баланса в патогенезе развития неоплазий различной локализации, в том числе и дифференцированных форм РЦЖ. Глубокий обзор данных литературы по указанной проблеме проведен в монографии и статьях Л.М. Берштейна, 2000, 2007. Рядом авторов убедительно показана роль гиперэстрогемии в патогенезе развития дифференцированных форм РЦЖ [9].

Установлено, что эстрадиол в концентрации 10^{-8} - 10^{-6} усиливает размножение клеток щитовидной железы и этот эффект носит дозозависимый характер. В то же время очевидно наличие в нормальных и малигнизированных клетках щитовидной железы рецепторов к эстрогену и прогестерону, степень экспрессии которых коррелирует со степенью дифференцировки опухолевых клеток [9].

Следует отметить наличие в опухолевых клетках при РЦЖ фермента ароматазы-эстрогенсинтетазы, способного обеспечивать локальную гиперпродукцию эстрогенов и самоподдержание опухолевого роста [52].

Безусловно, важная роль в механизмах индукции канцерогенеза и последующих стадий опухолевой прогрессии при РЦЖ отводится нарушениям взаимодействия гормонов в гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системе [9, 28, 32].

До настоящего момента отсутствовали систематизированные сведения о характере динамического взаимодействия тиреотропного гормона, тироксина и трийодтиронина в процессе распространения неоплазии при дифференцированных формах РЦЖ.

Как показали полученные нами данные, общей закономерностью нарушения взаимодействия в гипофизарно-тиреоидной системе на ранних стадиях опухолевого процесса (I-II стадии заболевания) при обеих гистологических формах РЦЖ являлось усиление центрального стимуляции щитовидной железы за счет гиперпродукции тиреотропного гормона, уровень которого в крови значительно возрастал. В то же время содержание тироксина в крови снижалось, а

уровень трийодтиронина не изменялся. Результаты исследований показали, что, одним из патогенетических факторов снижения продукции тироксина является антителозависимое подавление активности тиреопероксидазы [16, 17].

Развитие метастатических стадий опухолевого процесса при дифференцированных формах РЩЖ не обнаруживало параллелизм со сколько-нибудь выраженными изменениями гормонального статуса по сравнению с таковым на начальных стадиях неоплазии. Оставался стабильно высоким уровень тиреотропного гормона, снижался уровень тироксина, уровень трийодтиронина не изменялся. Титр АТ к ТПО значительно превышал показатели группы контроля.

Таким образом, усиление центрального гормонального влияния на щитовидную железу за счет тиреотропного гормона не обеспечивает стимуляции продукции тироксина ни на ранних, ни на поздних стадиях развития дифференцированных форм РЩЖ.

В соответствии с полученными нами данными, одним из патогенетических факторов нарушения гормонопродуцирующей функции щитовидной железы является подавление начальных этапов синтеза тироксина за счет антителозависимого ингибирования фермента ТПО, обеспечивающего процесс окисления атомарного йода до молекулярного.

Снижение продукции тироксина на фоне значительного увеличения содержания в крови тиреотропного гормона может быть связано с уменьшением содержания рецепторов к ТПО на малигнизированных тиреоцитах и, соответственно, с нарушением захвата йода [9].

Информативными критериями развития начальных стадий РЩЖ и метастатических форм заболевания, особенно при латентном течении его, могут быть показатели содержания в крови тиреотропного гормона, тироксина и трийодтиронина, уровня АТ к ТПО, используемые в комплексе с традиционными методами обследования щитовидной железы на предмет выявления неоплазии.

Обобщая в целом результаты проведенного нами комплексного обследования больных дифференцированными формами РЩЖ, следует отметить выявленные впервые закономерности системных паранеопластических расстройств относительно

клеточного состава периферической крови, метаболического, иммунного, цитокинового статусов, изменений гормонального баланса, формирующихся на ранних стадиях развития РЩЖ и приобретающих определенные особенности в период опухолевой прогрессии.

Результаты изучения характера и механизмов развития системных паранеопластических расстройств при РЩЖ позволяют прийти к следующим выводам:

1. Начальные стадии (I-II стадии) фолликулярной и папиллярной форм РЩЖ характеризуются лишь развитием лимфопении и гипогликемии. По мере распространения неоплазии (III-IV стадии) изменения клеточного состава и биохимического спектра крови прогрессируют, проявляясь в виде лимфопении, моноцитопении, эозинофилии, ускорения СОЭ, гипогликемии, гипоальбуминемии, гиперглобулинемии. В динамике распространения опухолевого процесса при фолликулярной и папиллярной формах РЩЖ не возникает выраженных изменений содержания в периферической крови эритроцитов и гемоглобина, а также общего билирубина, мочевины, электролитов: натрия, калия, кальция.

2. Ведущими патогенетическими факторами развития паранеопластических расстройств при фолликулярной и папиллярной формах РЩЖ являются аутоинтоксикация, системная активация процессов свободнорадикальной дестабилизации биомембран клеток различной морфофункциональной организации, на что указывает прогрессирующее по мере распространения неоплазии увеличение содержания в крови промежуточных продуктов липопероксидации: малонового диальдегида и диеновых конъюгатов, а также молекул средних масс. Дезорганизация липидных компонентов мембран клеток обусловлена недостаточностью ферментного и неферментного звеньев антиоксидантной системы крови, снижением активности супероксиддисмутазы и содержания витамина Е в крови.

3. Развитие начальных стадий дифференцированных форм РЩЖ не связано с формированием В-зависимого иммунодефицита, на что указывает отсутствие изменений содержания в периферической крови субпопуляции CD19-В-лимфоцитов, а также иммуноглобулинов классов G, A, M. Процесс метастазирования опухолевых клеток (III-IV стадии) закономерно сопро-

вождается снижением содержания в крови CD19-B-лимфоцитов, иммуноглобулинов классов G, A, M, выраженного в равной мере при папиллярной и фолликулярной формах РЩЖ.

4. При фолликулярной форме РЩЖ недостаточность Т-системы лимфоцитов и дефицит содержания в крови CD16-лимфоцитов опережают развитие В-зависимого иммунодефицита, проявляясь уже на начальных стадиях (I-II стадии) неоплазии. Процесс метастазирования при фолликулярной форме РЩЖ сочетается с прогрессирующим снижением содержания в крови CD3-, CD8-T-лимфоцитов, а также CD16-лимфоцитов. Развитие Т-зависимого иммунодефицита при папиллярной форме РЩЖ имеет место лишь на поздних стадиях опухолевого процесса (III-IV стадии) и выражено в меньшей степени, чем при фолликулярной форме РЩЖ.

5. Начальные стадии опухолевого процесса (I-II стадии) при папиллярной и фолликулярной формах РЩЖ характеризуются увеличением содержания в крови интерлейкина-1, фактора некроза опухоли- α и гранулоцитарного колониестимулирующего фактора. На метастатических стадиях неоплазии (III-IV стадии) уровень указанных цитокинов в крови еще более возрастает при фолликулярной форме РЩЖ или остается стабильно высоким при папиллярной форме патологии. Одновременно обнаруживается высокое содержание в крови интерлейкина-6 при обеих изучаемых формах патологии.

6. Закономерными особенностями нарушения гормонального баланса при папиллярной и фолликулярной формах РЩЖ являются возрастание в крови уровня тиреотропного гормона, снижение содержания тироксина, выраженные в равной степени при обеих гистологических формах неоплазии на ранних (I-II стадии) и метастатических стадиях (III-IV стадии) опухолевого процесса. Одним из патогенетических факторов снижения уровня тироксина в крови при дифференцированных формах РЩЖ является антителозависимое подавление активности тиреопероксидазы и соответственно угнетение начальных стадий синтеза гормонов. Уровень трийодтиронина остается стабильным в пределах нормы при папиллярной и фолликулярной формах РЩЖ на различных стадиях распространения опухолевого процесса.

7. Установление общих закономерностей развития системных паранеопластических расстройств в динамике распространения неоплазии позволяет патогенетически обосновать новые дополнительные диагностические критерии развития папиллярной и фолликулярной форм РЩЖ. Признаками ранних стадий (I-II стадии) при дифференцированных формах неоплазии щитовидной железы являются развитие лимфопении, гипогликемии, снижение содержания в крови CD4-T-лимфоцитов, NK-леток, повышение уровня интерлейкина-1, фактора некроза опухоли- α , гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, тиреотропного гормона, снижение содержания тироксина, увеличение титра аутоантител к тиреопероксидазе.

8. Объективными критериями метастатических стадий неоплазии являются развитие лимфопении, моноцитопении, тромбоцитопении, диспротеинемии, гипогликемии, ускорение СОЭ, возрастание уровня малонового диальдегида, диеновых конъюгатов, молекул средних масс, снижение уровня иммуноглобулинов G, A, M, CD4-T-лимфоцитов, CD19-B-лимфоцитов, CD16-лимфоцитов при одновременном увеличении содержания интерлейкина-1, интерлейкина-6, фактора некроза опухоли- α , гранулоцитарного колониестимулирующего фактора в крови.

Список литературы

1. Абросимов, А.Ю. Клеточные онкогены и антионкогены в опухолях щитовидной железы // Архив патологии. – 1997. – Т. 59. – № 1. – С. 64-69.
2. Активация процессов липопероксидации – типовой процесс дестабилизации биомембран клеток при неоплазиях различной локализации / А.А. Свистунов, Н.П. Чеснокова, В.Ю. Барсуков и др. // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2010. – Т. 6. – № 2. – С. 267-270.
3. Активированные кислородные метаболиты в монооксидных реакциях / В.В. Ляхович, В.А. Вавилин, Н.К. Зенков, Е.Б. Меньщикова // Бюл. СО РАМН. – 2005. – № 4(118). – С. 7-12.
4. Анисимов В.Н. Возраст как модифицирующий фактор химического канцерогенеза / В.Н. Анисимов, В.С. Турусов // Экспериментальная онкология. – 1980. – № 7. – С. 3-12.
5. Анисимов В.Н. Продолжительность жизни и развитие новообразований // Клиническая геронтология. – 1996. – № 2. – С. 3-7.
6. Антонов В.Г., Козлов В.К. Патогенез онкологических заболеваний: иммунные и биохимические феномены и механизмы. Внеклеточные и клеточные механизмы общей иммунодепрессии и иммунной резистентности // Цитокины и воспаление. – 2004. – Т. 3. – № 1. – С. 8-19.
7. Бережная Н.М. Роль клеток системы иммунитета в микроокружении опухоли. Взаимодействие клеток системы иммунитета с другими компонентами микроокружения // Онкология. – 2009. – Т. 11. – № 2. – С. 86-93.

8. Бережная Н.М. Система интерлейкинов и рак / Н.М. Бережная, В.Ф. Чехун. – Киев, 2000. – С. 224.
9. Берштейн Л.М. Современная эндокринология гормонозависимых опухолей // Вопросы онкологии. – 2000. – Т. 48. – № 4. – С. 496-504.
10. Бронштейн М.Э. Рак щитовидной железы // Проблемы эндокринологии. – 1997. – № 6. – С. 33-37.
11. Давыдов М.И. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2008 г. / М.И. Давыдов, Е.М. Аксель // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2010. – Т. 21. – № 2. – прилож. 1. – 160 с.
12. Дильман В.М. Эндокринологическая онкология. – Л.: Медицина, 1983. – 287 с.
13. Заболевания щитовидной железы: руководство / под ред. Е.А. Валдиной. – СПб.: Питер, 2005. – 368 с.
14. Забежинский М.А. Продукты окисления жирных кислот пищи и опухолевый рост / М.А. Забежинский, В.Н. Анисимов // Вопросы онкологии. – 1998. – Т. 44. – № 1. – С. 23-25.
15. Закономерности изменений иммунного и цитокинового статусов при фолликулярной форме рака щитовидной железы в динамике распространения неоплазии / В.Н. Плохов, Е.В. Зяблов, Н.П. Чеснокова, В.Ю. Барсуков // Вестник ВолГМУ. – 2011. – № 1(37). – С. 97-100.
16. Закономерности изменений гормонального и цитокинового статусов при фолликулярной и папиллярной формах рака щитовидной железы. Сборник научных трудов: Актуальные проблемы патофизиологии / под ред. В.В. Моррисона. – Саратов, 2011. – С. 198-202.
17. Зяблов Е.В. О роли гормонального дисбаланса в механизмах индукции рака щитовидной железы // Актуальные проблемы патофизиологии / под ред. Т.Д. Власова, В.И. Николаева. – СПб.: Изд-во СПбГМУ, 2010. – С. 70-71.
18. Зяблов Е.В. Сравнительная оценка изменений клеточного состава периферической крови при папиллярной и фолликулярной формах рака щитовидной железы / Е.В. Зяблов, В.Ю. Барсуков, Н.П. Чеснокова. Материалы IV Международного форума молодых ученых и студентов. – Самара, 2008. – С. 46-50.
19. Зяблов Е.В. Закономерности изменений цитокинового статуса у больных с фолликулярной и папиллярной формами рака щитовидной железы в динамике распространения неоплазии / Е.В. Зяблов, Н.П. Чеснокова, В.Ю. Барсуков // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 5. – С. 62-67.
20. Зяблов Е.В. Общие закономерности и особенности реактогенных сдвигов периферической крови при неоплазиях различной локализации / Е.В. Зяблов, В.Ю. Барсуков, Т.Н. Попова, Н.П. Чеснокова // Вопросы патогенеза типовых патологических процессов: Труды II Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. – Новосибирск, 2010. – С. 33-37.
21. Зяблов Е.В. Сравнительная оценка состава лимфоцитов периферической крови при фолликулярной форме рака щитовидной железы с различной степенью распространения опухолевого процесса / Е.В. Зяблов, В.Ю. Барсуков, Н.П. Чеснокова // Вопросы патогенеза типовых патологических процессов: Труды II Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. – Новосибирск, 2010. – С. 129-132.
22. Изучение роли активации свободнорадикального окисления у больных раком щитовидной железы / Е.В. Зяблов, В.Г. Беспалов, Н.П. Чеснокова, В.Ю. Барсуков // Медлайн экспресс. – 2010. – № 1. – С. 25-27.
23. Канцерогенез: патофизиологические и клинические аспекты / под общ. ред. В.М. Попкова, Н.П. Чесноковой, В.Ю. Барсукова. – Саратов: Изд-во СГМУ, 2011. – 600 с.
24. Кетлинский С.А. Цитокины. – СПб.: ООО «Издательство Фомиат», 2008. – 552 с.
25. Корнев С.В. Рак щитовидной железы в Смоленской области / С.В. Корнев, В.И. Соловьев, В.В. Тугай // Российский онкологический журнал. – 2005. – № 2. – С. 43-46.
26. Курникова В.В. О роли активации процессов липопероксидации при гиперпластических процессах эндометрия / В.В. Курникова, Н.П. Чеснокова, И.А. Салов // Успехи современного естествознания. – 2003. – № 2. – С. 88.
27. Механизмы развития болезней и синдромов: в 3 т. / под ред. А.Ш. Зайчика, Л.П. Чурилова. – СПб.: ЭЛБИ, 2002. – Т. 3. – 704 с.
28. Михнин А.Е. Рак щитовидной железы: диагностика, классификация, стадирование // Практическая онкология. – 2007. – Т. 8. – № 1. – С. 17-25.
29. Молекулярно-генетические аспекты новообразований щитовидной железы / И.И. Дедов, Е.А. Трошина, Н.В. Мазурина и соавт. // Проблемы эндокринологии. – 2000. – Т. 46. – № 2. – С. 22-30.
30. Пачес А.И. Рак щитовидной железы (2-е изд.) / А.И. Пачес, Р.М. Пропп. – М., 1995. – 372 с.
31. Пинский С.Б. Опухоли щитовидной железы / С.Б. Пинский, В.В. Дворниченко, В.А. Белобородов. – Иркутск, 1999. – 319 с.
32. Подвызников С.О. Рак щитовидной железы (клиника, диагностика, лечение) // Современная онкология. – 1999. – Т. 1. – № 2. – С. 50-54.
33. Романчишен А.Ф. Клинико-патогенетические варианты новообразований щитовидной железы. – СПб.: Наука, 1992. – 258 с.
34. Рак щитовидной железы / В.Э. Ванушко, Н.С. Кузнецов, П.И. Гарбузов, В.В. Фадеев // Проблемы эндокринологии. – 2005. – Т. 51. – № 4. – С. 43-53.
35. Рубенчик Б.Л. Питание, канцерогены и рак. – Киев: Наукова думка, 1979. – 220 с.
36. Севастьянова Н.В. Особенности иммунологических и вирусологических показателей у онкологических больных / Н.В. Севастьянова, Т.М. Исаева, Л.Н. Уразова // Вопросы онкологии. – 2001. – Т. 47. – № 4. – С. 446-448.
37. Толпинский А.П. Рак щитовидной железы: учебное пособие для студентов мед. вузов и врачей-интернов / под ред. А.П. Толпинского. – Петрозаводск, 2000. – 17 с.
38. Румянцева У.В. Клинико-генетические аспекты диагностики и лечения наследственных форм медуллярного рака щитовидной железы / У.В. Румянцева, П.О. Румянцев, А.А. Ильин // Проблемы эндокринологии. – 2006. – Т. 5. – № 2. – С. 21-27.
39. Турусов В.С. Стадийность канцерогенеза и механизмы действия химических канцерогенов / В.С. Турусов, В.А. Кобляков // Итоги науки и техники ВИНТИ. Онкология. – 1986. – Т. 15. – С. 6-75.
40. Худoley В.В. Канцерогенез. – М.: Научный журнал, 2000. – 420 с.
41. Ames B.N. The causes and prevention of cancer / B.N. Ames, L.S. Gold, W.C. Willett // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. – 1995. – Vol. 92. – P. 5258-5265.
42. Association between TP53 and p21 genetic polymorphisms and acute side effects of radiotherapy in breast cancer patients / X.-L. Tan, O. Popanda, S.B. Ambrosone et al. // Breast Cancer Res. Treat. – 2006. – Vol. 97. – № 3. – P. 255-262.
43. Bartsch H. Поиск агентов, повреждающих ДНК и опасные для человека: некоторые итоги исследований по этиологии рака // Вопросы онкологии. – 2004. – Т. 50. – № 3. – С. 261-265.
44. Bell B. Familial adenomatous polyposis (Gardner's Syndrome) and thyroid carcinoma. A case report and review of the literature / B. Bell, E.L. Mazzaferri // Dig. Dis. Sci. – 1993. – Vol. 38, № 1. – P. 185-190.
45. Detection of RET oncogene activation in human papillary thyroid carcinomas by in situ hybridization / N. Fabien, C. Paulin, M. Santoro et al. // J. Cancer. – 1992. – Vol. 66, № 6. – P. 1094-1098.

46. Development and clinical impact of a thyroglobulin antibodies in patients with differentiated thyroid carcinoma during the first 3 years after thyroidectomy / R. Gorges, M. Maniecki, W. Jettntzen et al. // *Eur. J. Endocrinol.* – 2005. – Vol. 153, № 1. – P. 49-55.
47. Expression of fibroblast growth factor-2 and fibroblast growth factor receptor-1 in thyroid diseases: difference between neoplasms and hyperplastic lesions / K. Shingu, M. Fujimori, K. Ito et al. // *Endocr. J.* – 1998. – Vol. 45, № 1. – P. 35-43.
48. Follicular carcinoma. In: WHO classification of tumors: pathology and genetics: tumors of endocrine organs / M. Sobrinho Simoes, S.L. Asa, T.G. Kroll et al. // France IARC Press. – 2004. – P. 67-76.
49. Frequent activation of ret protooncogene by fusion with a new activating gene in papillary thyroid carcinomas / I. Bongarzone, M.G. Butti, S. Coronelli et al. // *Cancer res.* – 1994. – Vol. 54. – P. 2979-2985.
50. Gene p53 mutations are restricted to poorly differentiated and undifferentiated carcinomas of the thyroid gland / R. Donghi, A. Longoni, S. Pilotti et al. // *J. Clin. Invest.* – 1993. – Vol. 91, № 4. – P. 1753-1760.
51. High rates of ras codon 61 mutation in thyroid tumors in an iodide deficient area / Y. Shi, M. Zou, H. Schmidt et al. // *Cancer Res.* – 1991. – Vol. 51, № 10. – P. 2690-2693.
52. Induction of thyroid papillary carcinoma cell proliferation by estrogen is associated with an altered expression of Bcl-xL / M.L. Lee, G.G. Chen, A.C. Vlantis et al. // *Cancer J.* – 2005. – Vol. 11, № 2. – P. 113-120.
53. Lewinski A. Thyroid carcinoma: diagnostic and therapeutic approach; genetic background (review) // *Endocr. Regul.* – 2000. – Vol. 34. – P. 99-113.
54. Mazzaferri E.L. An Overview of the Management of Papillary and Follicular Thyroid Carcinoma // *Thyroid.* – 1999. – Vol. 9. – P. 421-427.
55. Nagataki S. Epidemiology and prevention of thyroid cancer / S. Nagataki, E. Nystrom // *Thyroid.* – 2002. – Vol. 2, № 10 – P. 889-896.
56. Prognostic factors in differentiated thyroid carcinomas and their implications for current staging classifications / A. Jukola, R. Bloigu, T. Ebeling et al. // *Endocr. Relat. Cancer.* – 2004. – Vol. 11. – P. 571-578.