

Translit

1. Zabolevaemost' naselenija v Rossii v 2006 godu: statisticheskie materialy Ministerstva zdravoohraneniya i social'nogo razvitiya RF. M., 2007. S. 9–10.
2. Pokrovskij A.V., Suncov D.S. Statiny v praktike sosudistogo hirurga // *Angiologija i sosudistaja hirurgija*. 2009. T. 15, № 2. S. 123–127.
3. Bokerija L.A., Gudkova R.G. Tendencii razvitiya kardiohirurgii v 2007 godu // *Bjulleten' NCSSH im. A.N. Bakuleva RAMN*. 2008. T. 9, № 6. S. 3–4.
4. Carev O.A. Vnutriarterial'noe lazernoe vozdejstvie v kompleksnom lechenii bol'nyh obliterirujuwim aterosklerozom. Saratov: Izd-vo SGMU, 2009. 245 s.

5. Rossijskij soglasitel'nyj dokument «Nacional'nye rekomendacii po vedeniju pacientov s sosudistoj arterial'noj patologiej». Ch. I. M., 2010. 76 s.
6. Obosnovanie neinvazivnogo sposoba monitoringa vjazkosti krovi i gematokrita / O.A. Carev, F.G. Prokin, Ju.V. Mawenko [i dr.] // *Saratovskij nauchno-meditsinskij zhurnal*. 2010. T. 6, № 1. S. 194–198.
7. Sposob opredelenija vjazkosti krovi: pat. 2125265 RF, MKI A 61 V 5/00 / O.A. Carev (RF). № 97113331/14; zajavl. 16.07.97; opubl. 20.01.99. Bjul. № 2.
8. Ustrojstvo dlja opredelenija arterial'nogo davlenija vjazkosti krovi i gematokrita: pat. 110947, RU, МРКА 61 V 5/02 / O.A. Carev, F.G. Prokin, Ju. O. Baurina [i dr.] (RU). № 2011124422/14; zajavl. 16.06.2011; opubl. 10.12.2011. Bjul. № 34.

УДК 616.441–006.6:575 (045)

Обзор

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ И ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ОБЗОР)

Ю. В. Коваленко — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, ассистент кафедры хирургии и онкологии ФПК и ППС; **А. С. Толстоколов** — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, заведующий кафедрой хирургии и онкологии ФПК и ППС, профессор, доктор медицинских наук.

GENETIC ASPECTS OF ETIOLOGY AND DEVELOPMENT OF THYROID GLAND CANCER (REVIEW)

Yu. V. Kovalenko — *Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Surgery and Oncology of Raising Skills Faculty, Assistant*; **A. S. Tolstokorov** — *Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Head of Department of Surgery and Oncology of Raising Skills Faculty, Professor, Doctor of Medical Science*.

Дата поступления — 17.04.2012 г.

Дата принятия в печать — 12.09.2012 г.

Коваленко Ю. В., Толстоколов А. С. Генетические аспекты возникновения и особенности течения рака щитовидной железы (обзор) // *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2012. Т. 8, № 3. С. 854–858.

Одним из практических результатов прогресса, достигнутого в последние годы в исследовании рака, является идентификация нового класса опухолевых маркеров, протоонкогенов, генов-супрессоров опухолей, генов клеточных рецепторов, полиморфных генных вариантов и других функционально значимых сегментов генома, определение которых во многом основано на выявлении аномальных последовательностей ДНК, специфические повреждения которых являются причиной или модифицирующим фактором канцерогенеза [1].

Ключевые слова: рак щитовидной железы, опухолевые маркеры, протоонкогены.

Kovalenko Yu. V., Tolstokorov A. S. Genetic aspects of etiology and development of thyroid gland cancer (review) // *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2012. Vol. 8, № 3. P. 854–858.

Recent studies on thyroid gland cancer development and progression have identified new classes of tumor markers, proto-oncogenes, tumor-suppressing genes, cell receptor genes, identified genetic tumor-predisposing polymorphism and some other significantly important segments of genome. The identification has been based mainly on revealing of DNA abnormal consequences, specific for occurrence of thyroid gland cancer and its progression.

Key words: thyroid gland cancer, tumor markers, proto-oncogenes.

Многие годы исследуются возможности прогнозирования течения и исхода рака щитовидной железы (РЩЖ) на основании изучения ploидности клеток и содержания ДНК. Анеуплоидия, наблюдаемая у пожилых больных, рассматривается как неблагоприятный признак. Ухудшение прогноза в случае анеуплоидных опухолей отмечено рядом исследователей при папиллярном, фолликулярном и В-клеточном раках. Единым в формировании опухолей любого органа является нарушение механизмов нормальной клеточной пролиферации, что связано с изменениями в регуляторных процессах обычного клеточного цикла [1–3].

Для любой опухоли характерна повышенная экспрессия онкогенов семейства *ras*, извращение обычной функции генов-супрессоров роста опухоли. Однако, несмотря на то что данные изменения в целом являются аналогичными для любой опухоли,

существуют некоторые характерные особенности, связанные с морфологическим типом опухоли, степенью ее дифференцировки, а также со средовыми условиями. В генезе тиреоидных неоплазий описано несколько мутаций, хотя ни одна из них по отдельности не способна вызывать злокачественное перерождение без сопутствующих совместно действующих мутаций [4, 5].

Работы последних лет позволили идентифицировать сигнальные пути, контролируемые большинством генов. Выяснилось, что многие из них регулируют активность одних и тех же путей на разных этапах передачи внутриклеточных сигналов. Оказалось также, что некоторые из таких сигнальных путей одновременно вовлечены в регуляцию нескольких важнейших физиологических процессов [6, 7].

Роль соматических мутаций при спорадическом РЩЖ как этиологических факторов канцерогенеза не доказана, но, по данным многих исследователей, они участвуют в его патогенезе, определяя клиническое течение и прогноз. Папиллярная форма, с по-

Ответственный автор — Коваленко Юрий Викторович.
Адрес: 410004, г. Саратов, ул. Чернышевского, 46, кв. 137.
Тел.: (845-2) 50-02-93, (845-2) 72-04-69, 8-927-124-16-16.
E-mail: hirurgiyafpk@mail.ru

зиции молекулярной биологии, представляет собой наиболее изученную неоплазию щитовидной железы (ЩЖ) в отношении взаимосвязи эпидемиологических факторов риска с имеющимся на молекулярном уровне дефектом [8, 9].

Одной из причин в развитии РЩЖ может являться мутация рецептора тиреотропного гормона (ТТГ). По последним данным, ТТГ модулирует действие митогенных факторов: ТТГ усиливает действие ИРФ-1, повышает экспрессию на тиреоцитах рецепторов к эпидермальному фактору роста, сенсибилизируя клетки к воздействию этих факторов роста. Под воздействием ТТГ отмечается усиление транскрипции ряда онкогенов: быстрый кратковременный подъем транскрипции *c-myc*, повышение концентрации *m-RNK c-fos* [10, 11].

При опухолях ЩЖ выявлена отрицательная корреляция степени дифференцировки опухоли и ее способности связывать ТТГ. С потерей дифференцировки опухоли снижается экспрессия не только рецептора ТТГ, но и тиреопероксидазы, а также транскрипция гена тиреоглобулина [12].

По результатам исследования Freeman в число генов, мутации которых важны в развитии РЩЖ, включены онкогены *RET*, *ras* и ген *p53*, активность которых меняется в опухолевой ткани. Эффекты этих нарушений, вероятно, различны для опухолей с разным уровнем дифференцировки [13].

Первый генетический дефект, развивающийся при папиллярном РЩЖ, — перестройка *RET/PTC*. Ген *RET* кодирует экспрессируемый в нейроэндокринных клетках рецептор тирозинкиназы для фактора роста, происходящего из глиальных клеток [14].

Существенной проблемой оценки роли любого полиморфизма *RET* является его неоднородность в отдельных популяциях. Как показывают результаты исследования Lesueur, на основании типирования гена *RET* выявили преобладание одного из типов при папиллярной карциноме ЩЖ во французской и итальянской выборках, тогда как другой гаплотип был информативен лишь во французской группе больных [11, 15].

К настоящему времени в папиллярном раке идентифицировано более 8 химерных *RET/PTC* генов, при этом в 80% случаев речь идет о *RET/PTC-1* и *RET/PTC-3*. Перестановка *RET/PTC* специфична для папиллярного РЩЖ и встречается с частотой 30–65% при радиационно-индуцированном раке и 5–15% при спорадическом раке [16].

Папиллярные тиреоидные карциномы, экспрессирующие ген *RET*, не проявляют агрессивного биологического поведения и имеют благоприятный прогноз. Недифференцированный злокачественный фенотип при карциномах ассоциирован с активацией *RET* и *H-ras* или *K-ras*. Традиционно определение тактики лечения больных РЩЖ производится на основании морфологической характеристики онкопроцесса [17].

Описан целый ряд мутаций гена *BRAF*. Данный ген считается одним из ключевых факторов канцерогенеза многих неоплазий. Наиболее распространенный его молекулярный дефект выявляется при спорадическом папиллярном РЩЖ (39–69%) и, напротив, редкий при радиационно-индуцированном папиллярном РЩЖ [18].

Некоторым исключением из этого правила является папиллярный РЩЖ, возникающий в детском возрасте, поскольку мутации *BRAF* в этой ситуации встречаются исключительно редко. Как при радиационно-индуциро-

ванном, так и при спорадическом папиллярном РЩЖ обнаруживаются перестановки *RET/PTC*. Это свидетельствует о том, что возраст является важным детерминантом в развитии рака ЩЖ [19].

Одним из наиболее изученных генов в плане развития опухолей является ген *p53*. Считается, что мутации данного гена облегчают малигнизацию клеточных клонов за счет апоптоза. В работе Granja показана повышенная частота данного генного варианта при фолликулярных и папиллярных карциномах. Нормальные тиреоидные клетки при воздействии на них ионизирующей радиации, ультрафиолетового облучения и других неблагоприятных факторов отвечают увеличением экспрессии *p53*, и, таким образом, не происходит патологической клеточной пролиферации. Напротив, клетки, несущие мутантные *p53*, при воздействии определенных влияний, отвечают усиленным делением и способны к аккумуляции генетических дефектов, характерных для канцерогенеза. Мутации *p53* чаще всего обнаруживаются на поздних стадиях рака ЩЖ, а сочетание их с активацией *ras* свидетельствует о повышенной агрессивности рака. Частота встречаемости мутаций *p53* различна в разных географических зонах и может быть связана с наличием или отсутствием йодного дефицита. Так, в регионах с йодным дефицитом мутации *p53* распространены в большей степени [17, 18, 20, 21].

Анализ мутаций в генах *H-*, *K-* и *N-ras* проводился Garcia-Rostan в образцах опухолей с различной гистологией и степенью анаплазии. Доказано, что в клетках ЩЖ только *ras*-мутаций недостаточно для раковой трансформации, они играют роль во взаимосвязи с ростовыми факторами, что подтверждается обнаружением их активности в нормальной тиреоидной ткани, окружающей опухоль. Частота мутаций *ras*-онкогенов переменна и не позволяет использовать их в прогностических целях, так как зависит от йодной обеспеченности, воздействия канцерогенов и облучения [22].

Ядерные белки *c-myc* представляют собой факторы, регулирующие транскрипцию генов. Нарушения структуры *c-myc* обнаруживаются при различных опухолях, в частности при РЩЖ. Однако, несмотря на доказанную прогностическую значимость экспрессии генов *RET*, *BRAF* и ряда других генетических маркеров, определение индивидуального прогноза заболевания при РЩЖ остается не до конца решенной проблемой, так как данные генетические маркеры определяются у части больных и лишь в некоторой степени определяют агрессивность опухоли (темпы роста, метастазы). В процессе канцерогенеза ткань начинает производить так называемые «маркеры опухолевой прогрессии» — протеолитические ферменты и их ингибиторы, многие из которых в настоящее время рассматриваются в качестве факторов прогноза опухолевой прогрессии [23, 24].

PAI-1 (ингибитор активатора плазминогена) играет существенную роль в эволюции опухолей и окружающих тканей, а точнее, в процессах ангиогенеза, когда в ходе деградации коллагена идет прорастание сосудов в межклеточном веществе, что определяет инфильтративный рост опухоли. Роль ингибитора активатора плазминогена состоит в прямом ингибировании плазминовой системы и в конечном счете усилении внутрисосудистого тромбообразования [25].

Duffy M. J. в своих работах сообщил, что у больных раком молочной железы с высокой активностью *u-PA* в первичном очаге метастазы развиваются гораздо быстрее, чем у больных с низкой активностью

фермента. По статистической значимости u-PA превосходит другие биологические маркеры (рецептор эстрогена, рецептор прогестерона, p53), является самым объективным прогностическим фактором выживаемости в группе больных без лимфогенных метастазов. Высокие уровни u-PA также коррелировали с неблагоприятным прогнозом у пациентов с раком желудка, раком прямой кишки, раком мочевого пузыря, яичника, простаты [23, 26].

Кушлинский Н.Е. изучал содержания компонентов системы активации плазминогена — uPA (урокиназный тип), tPA (тканевой тип) и PAI-1 в тканях рака и доброкачественных образований ЩЖ. Было выявлено, что в опухолях больных РЩЖ выявлены самые низкие уровни tPA и наиболее высокие показатели uPA и PAI-1, тогда как для доброкачественных гиперплазий и аденомы ЩЖ были характерны высокие показатели tPA и относительно низкие уровни uPA. Тканевый уровень компонентов системы активации плазминогена при РЩЖ практически не зависел от гистологических особенностей опухоли, но достоверно коррелировал с распространенностью процесса [24, 27].

Ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) считается основным активирующим фактором ренин-ангиотензиновой системы. АПФ играет ключевую роль в продукции ангиотензина-2 (вазоконстриктор) и в катаболизме брадикинина (вазодилататор) — двух пептидов, регулирующих тонус кровеносных сосудов и пролиферацию гладкомышечных клеток. Так, в пилотном исследовании Ebert обнаружили, что данный генотип у больных с диссеминированными формами рака желудка ассоциирован с большим числом лимфогенных метастазов по сравнению с I/I-генотипом, что подтверждает его влияние на метастазирование [28, 29].

Типирование I/D полиморфизма гена АПФ было также проведено в большой группе больных раком молочной железы в рамках роттердамского исследования. Авторы показали достоверное повышение частоты развития рака молочной железы, наряду с худшими показателями безрецидивного течения заболевания у носителей генотипа D/D, где изучали сочетанные онкогенные эффекты генотипов АПФ и рецептора ангиотензина II. Аналогичные данные о возможной роли генотипа D/D АПФ как фактора онкологического риска представлены в отношении рака эндометрия, предраковой патологии полости рта [30, 31].

Матриксные металлопротеиназы (ММП) играют основную роль в гидролизе внеклеточного матрикса благодаря своей способности расщеплять его различные компоненты: коллагены всех типов, эластин, протеогликаны, ламинин, что может способствовать повышению местного клеточного иммунитета. С другой стороны, исследования последних лет позволили открыть новые функции ММП в опухолевой прогрессии: участие в выходе депонированных факторов роста, расщепление некоторых биоактивных молекул с образованием веществ с новыми биологическими свойствами, участие в канцерогенезе ряда опухолей, мощный ангиогенный эффект, участие в поддержании жизнеспособности опухолевых клеток [32].

Известно более 20 видов ММП, которые осуществляют различные этапы деградации коллагена, эластина и других белков внеклеточного матрикса. Среди них ключевую роль играет интерстициальная коллагеназа (ММП-1), которая осуществляет первичную деградацию молекул коллагена, после чего происходит их дальнейший распад под действием остальных

ММП. Экспрессия онкогенов, в частности семейства RAS, способна стимулировать ангиогенез и может приводить к увеличению продукции ряда матриксных металлопротеиназ (ММП-1 и др.), гены которых также регулируются и другими Ras-индуцируемыми транскрипционными факторами. Для гена ММП-1 известно 2 функциональных варианта с наличием 1G или 2G в позиции 1607. Промотор (регуляторный участок) ММП-1 в 2G-варианте имеет дополнительный пункт связывания фактора транскрипции Ets, тем самым определяя высокие уровни синтеза специфической мРНК и, очевидно, молекул проэнзима ММП-1. Показано, что гомозиготное состояние (2G/2G) связано с повышенным риском развития и диссеминацией доброкачественных и злокачественных новообразований. Так, генотип ММП-1 2G/2G связан с повышенной инвазивной способностью злокачественных клеток, а значит с повышенным риском рецидивов опухоли и ее метастазирования [33, 34].

Аналогичным образом можно ожидать повышенной инвазивности и от нормальных клеток, имеющих генотип 2G/2G или 1G/2G. Так, было выявлено 2-кратное повышение частоты аллеля 2G гена ММП-1 у больных с быстрым темпом роста опухоли по сравнению с медленно растущими формами. В дальнейшей деградации продуктов коллагенолиза участвуют другие ММП, в частности стромелизин-1 (ММП-3), который, кроме коллагена, способен расщеплять другие белковые субстраты. Ряд исследователей считают стромелизин-1 (ММП-3) естественным коканцерогенным фактором [35]. Этот энзим осуществляет вторичную деградацию коллагена после первичного воздействия ММП-1, и его ген имеет полиморфизм в позиции промотора-600 (5A/6A), причем 5A-аллель имеет большие уровни экспрессии, нежели аллель 6A, что ведет к более низкой активности стромелизина-1 и, соответственно, повышенному накоплению коллагена в ходе изменения структуры нормальных и опухолевых тканей. Экспрессия ММП-2 — ценный маркер раннего рецидива рака у пациентов с карциномой головы и шеи при отсутствии метастазов в лимфатических узлах [36–38].

ММП-7 — основная металлопротеиназа, продуцируемая клетками аденокарциномы пищевода, и ее экспрессия коррелирует с гистологической агрессивностью опухоли. Ее рекомендуют определять как прогностический маркер прогрессии пищеводной аденокарциномы Баретта. ММП-11 (стромелизин-3) в настоящее время считается маркером прогрессии опухоли ободочной кишки и рака молочной железы. Ее присутствие коррелирует с плохим прогнозом. Кроме определения металлопротеиназ в тканях опухолей, были предприняты попытки оценить прогностическую значимость уровня протеаз в биологических жидкостях у онкологических больных. Оказалось, что концентрации ММП-1, определяемые в моче у больных раком мочевого пузыря, коррелировали с более высокой стадией заболевания, с более низкой дифференцировкой опухолевых клеток, высокой вероятностью быстрого прогрессирования болезни и высоким уровнем смертности. В бронхиальных смывах наличие ММП-2 коррелирует с инвазивной опухолевой прогрессией и может служить индикатором плохого прогноза при различных легочных карциномах [39, 40].

Таким образом, перечисленные генные варианты играют существенную роль на различных этапах развития, прогрессии и метастазирования злокачественных новообразований многих органов, включая не-

которые формы опухолей щитовидной железы. Хотя практическое применение этих знаний в настоящее время ограничено, но последние исследования могут фокусироваться на этих или других маркерах потенциальной злокачественности индивидуальных опухолей.

Библиографический список

- Gene profiling reveals specific oncogenic mechanisms and signaling pathways in oncogenic and papillary thyroid carcinoma / O. Baris, D. Mirebeau-Prunier, F. Savagner [et al.] // *Oncogene*. 2005. Vol. 24. P. 4155–4161.
- Significance of biologic aggressiveness and proliferating activity in papillary thyroid carcinoma / K. Kurozumi, K. Nakao, T. Nishida [et al.] // *World J. Surg.* 1998. Vol. 22, № 12. P. 1237–1242.
- PAX8-Peroxisome Proliferator-Activated Receptor $\{\gamma\}$ (PPAR $\{\gamma\}$) Disrupts Normal PAX8 or PPAR $\{\gamma\}$ Transcriptional Function and Stimulates Follicular Thyroid Cell Growth / A. Y. Au, C. McBride, K. G. Wilhelm [et al.] // *Endocrinology*. 2006. Vol. 147. P. 367–376.
- A preoperative diagnostic test that distinguishes benign from malignant thyroid carcinoma based on gene expression / J. M. Cerutti, R. Delcelo, M. J. Amadei [et al.] // *J. Clin. Invest.* 2004. Vol. 113. P. 1234–1242.
- Riesco-Eizaquirre G., Santisteban P. Molecular biology of thyroid cancer initiation // *Clin. Transl. Oncol.* 2007. Vol. 9, № 11. P. 686–693.
- Molecular classification of papillary thyroid carcinoma: distinct BRAF, RAS, and RET/PTC mutation-specific gene expression profiles discovered by DNA microarray analysis / T. J. Giordano, R. Kuick, D. G. Thomas [et al.] // *Oncogene*. 2005. Vol. 24. P. 6646–6654.
- The RET/PTC-RAS-BRAF linear signaling cascade mediates the motile and mitogenic phenotype of thyroid cancer cells / R. M. Melillo, M. D. Castellone, V. Guarino [et al.] // *J. Clin. Invest.* 2005. Vol. 115. P. 1068–1081.
- Molecular pathology of well-differentiated thyroid carcinomas / M. Sobrinho-Simoes, A. Preto, A. S. Rocha [et al.] // *Virchows Arch.* 2005. Vol. 447. P. 787–793.
- Prognostic factors in papillary thyroid cancer: an evaluation of 601 consecutive patients / P. Siironen, J. Louhimo, S. Nordling [et al.] // *Tumour Biol.* 2005. Vol. 26, № 2. P. 57–64.
- Biological activity of activating thyroid-stimulating hormone receptor mutants depends on the cellular context / D. Fuhrer, M. D. Lewis, F. Alkhalafji [et al.] // *Endocrinology*. 2003. Vol. 144. P. 4018–4030.
- Specific haplotypes of the RET proto-oncogene are over-represented in patients with sporadic papillary thyroid carcinoma / F. Lesueur, M. McKay, J. D. Corbex [et al.] // *J. Med. Genet.* 2002. Vol. 39, № 4. P. 260–265.
- RET/PTC and CK19 expression in papillary thyroid carcinoma and its clinicopathologic correlation / W. Y. Chung, E. Shin, W. I. Yang [et al.] // *J. Korean Med. Sci.* 2005. Vol. 20, № 1. P. 98–104.
- High prevalence of BRAF mutations in thyroid cancer: genetic evidence for constitutive activation of the RET/PTC-RASBRAF signaling pathway in papillary thyroid carcinoma / E. T. Kimura, M. N. Nikiforova, Z. Zhu [et al.] // *Cancer Res.* 2003. Vol. 63. P. 1454–1457.
- BRAF (V599E) mutation is the leading genetic event in adult sporadic papillary thyroid carcinomas / E. Puxeddu, S. Moretti, R. Elisei [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004. Vol. 89, № 5. P. 2414–2420.
- BRAF mutations are associated with some histological types of papillary thyroid carcinoma / V. Trovisco, I. Vieira de Castro, P. Soares [et al.] // *J. Pathol.* 2004. Vol. 202, № 2. P. 247–251.
- Proximity of chromosomal loci that participate in radiation-induced rearrangements in human cells / M. N. Nikiforova, J. R. Stringer, R. Blough [et al.] // *Science*. 2000. Vol. 290. P. 138–141.
- Proline homozygosity in codon 72 of p53 is a factor of susceptibility for thyroid cancer / F. Granja, J. Morari, E. C. Morari [et al.] // *Cancer Lett.* 2004. Vol. 16, № 210. P. 151–157.
- GST profiling may be useful in the screening for thyroid nodule malignancy / F. Granja, J. Morari, E. C. Morari [et al.] // *Cancer Lett.* 2004. Vol. 25, № 209. P. 129–137.
- Shi Y. B., Fu L., Hasebe T., Ishizuya-Oka A. Regulation of extracellular matrix remodeling and cell fate determination by matrix metalloproteinase stromelysin-3 during thyroid hormone-dependent post-embryonic development // *Pharmacol. Ther.* 2007. Vol. 116, № 3. P. 391–400.
- Shih A., Davis F. B., Lin H. Y., Davis P. J. Resveratrol induces apoptosis in thyroid cancer cell lines via a MAPK- and p53-dependent mechanism // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002. Vol. 87, № 3. P. 223–232.
- Akslen L. A. Increased angiogenesis in papillary thyroid carcinoma but lack of prognostic importance // *Hum. Pathol.* 2000. Vol. 31, № 4. P. 439–442.
- Dellas C., Loskutoff D. J. Historical analysis of PAI-1 from its discovery to its potential role in cell motility and disease // *Thromb. Haemost.* 2005. № 93. P. 631–640.
- Duffy M. J., Duggan C. The urokinase plasminogen activator system: a rich source of tumour markers for the individualized management of patients with cancer // *Clin. Biochem.* 2004. Vol. 37. P. 541–548.
- Кушлинский Н. Е. Клиническая роль системы активации плазминогена в опухолях человека // *Молекулярная медицина*. 2007. № 1. С. 4–8.
- The angiotensin I-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism is linked to early gastric cancer / M. P. Ebert, U. Lendeckel, S. Westphal [et al.] // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2005. Vol. 14, № 12. P. 2987–1989.
- Rocken C., Lendeckel U., Dierkes J., Westphal S. The number of lymph node metastases in gastric cancer correlates with the angiotensin I-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism // *Clin. Cancer Res.* 2005. Vol. 1, № 11. P. 2526–2530.
- Angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism and breast cancer risk // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2005. Vol. 14, № 9. P. 2143–2146.
- Koh J. T., Biggins J. B. Ligand-receptor engineering and its application towards the complementation of genetic disease and target identification / A. M. Gonzalez-Zuloeta Ladd, A. A. Vasquez, F. A. Sayed-Tabatabaei [et al.] // *Curr. Top. Med. Chem.* 2005. Vol. 5, № 4. P. 413–420.
- Angiotensin I-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism and endometrial human cancer in normotensive and hypertensive women / M. Freitas-Silva, D. Pereira, C. Coelho [et al.] // *Cancer Gene Cytogenet.* 2004. Vol. 155, № 1. P. 42–46.
- Chang H. S., Nam K. H., Chung W. Y., Park C. S. Anaplastic thyroid carcinoma: a therapeutic dilemma // *Yonsei Med. J.* 2005. Vol. 46, № 6. P. 759–764.
- Angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism is associated with risk of oral precancerous lesion in betel quid chewers / F. M. Chung, Y. H. Yang, C. H. Chen [et al.] // *Br. J. Cancer.* 2005. Vol. 93, № 5. P. 602–606.
- Martin M. D., Matrisian L. M. The other side of MMPs: protective roles in tumor progression // *Cancer Metastasis Rev.* 2007. Vol. 26, № 3–4. P. 717–724.
- Invasiveness of cutaneous malignant melanoma is influenced by matrix metalloproteinase 1 gene polymorphism / S. Ye, S. Dhillon, S. J. Turner [et al.] // *Cancer Res.* 2001. Vol. 15, № 4. P. 1296–1298.
- Pepper M. S. Lymphangiogenesis and tumor metastasis: more questions than answers // *Lymphology*. 2000. Vol. 33, № 4. P. 144–147.
- Johansson N., Ahonen M. Matrix metalloproteinases in tumor invasion // *Cell. Mol. Life Sci.* 2000. Vol. 20, № 1. P. 5–15.
- A single Nucleotide Polymorphism in the MMP-3 promoter enhances breast cancer susceptibility / G. Ghilardi, M. L. Biondi, M. Caputo [et al.] // *Cancer Res.* 2002. Vol. 8. P. 3820–3823.
- Bogusiewicz M., Stryjecka-Zimmer M., Szymanski M. Activity of matrix metalloproteinases-2 and -9 in advanced laryngeal cancer // *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2003. Vol. 128, № 1. P. 132–136.
- Shiomi T., Okada Y. MMP-1 and MMP-7 in invasion and metastasis of human cancers // *Cancer Metastasis Rev.* 2003. Vol. 22. P. 145–152.
- Reichenberger F., Eickelberg O., Wyser C., Perruchoud A. P. Distinct endobronchial expression of matrix-metalloproteinases (MMP) and their endogenous inhibitors in lung cancer // *Swiss Med. Wkly.* 2001. Vol. 19, № 131. P. 273–279.
- Богатиков А. А. Прогностическое значение клинико-генетических факторов в хирургическом лечении папиллярного

рака щитовидной железы: автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2010. 27 с.

Translit

1. Gene profiling reveals specific oncogenic mechanisms and signaling pathways in on-cocytic and papillary thyroid carcinoma / O. Baris, D. Mirebeau-Prunier, F. Savagner [et al.] // *Oncogene*. 2005. Vol. 24. P. 4155–4161.
2. Significance of biologic aggressiveness and proliferating activity in papillary thyroid carcinoma / K. Kurozumi, K. Nakao, T. Nishida [et al.] // *World J. Surg.* 1998. Vol. 22, № 12. P. 1237–1242.
3. PAX8-Peroxisome Proliferator-Activated Receptor $\{\gamma\}$ (PPAR $\{\gamma\}$) Disrupts Normal PAX8 or PPAR $\{\gamma\}$ Transcriptional Function and Stimulates Follicular Thyroid Cell Growth / A.Y. Au, C. McBride, K.G. Wilhelm [et al.] // *Endocrinology*. 2006. Vol. 147. P. 367–376.
4. A preoperative diagnostic test that distinguishes benign from malignant thyroid carcinoma based on gene expression / J.M. Cerutti, R. Delcelo, M.J. Amadei [et al.] // *J. Clin. Invest.* 2004. Vol. 113. P. 1234–1242.
5. Riesco-Eizaquirre G., Santisteban P. Molecular biology of thyroid cancer initiation // *Clin. Transl. Oncol.* 2007. Vol. 9, № 11. P. 686–693.
6. Molecular classification of papillary thyroid carcinoma: distinct BRAF, RAS, and RET/PTC mutation-specific gene expression profiles discovered by DNA microarray analysis / T. J. Giordano, R. Kuick, D. G. Thomas [et al.] // *Oncogene*. 2005. Vol. 24. P. 6646–6654.
7. The RET/PTC-RAS-BRAF linear signaling cascade mediates the motile and mitogenic phenotype of thyroid cancer cells / R. M. Melillo, M. D. Castellone, V. Guarino [et al.] // *J. Clin. Invest.* 2005. Vol. 115. P. 1068–1081.
8. Molecular pathology of well-differentiated thyroid carcinomas / M. Sobrinho-Simoes, A. Preto, A. S. Rocha [et al.] // *Virchows Arch.* 2005. Vol. 447. P. 787–793.
9. Prognostic factors in papillary thyroid cancer: an evaluation of 601 consecutive patients / P. Siironen, J. Louhimo, S. Nordling [et al.] // *Tumour Biol.* 2005. Vol. 26, № 2. P. 57–64.
10. Biological activity of activating thyroid-stimulating hormone receptor mutants depends on the cellular context / D. Fuhrer, M. D. Lewis, F. Alkhafaji [et al.] // *Endocrinology*. 2003. Vol. 144. P. 4018–4030.
11. Specific haplotypes of the RET proto-oncogene are over-represented in patients with sporadic papillary thyroid carcinoma / F. Lesueur, M. McKay, J.D. Corbex [et al.] // *J. Med. Genet.* 2002. Vol. 39, № 4. P. 260–265.
12. RET/PTC and CK19 expression in papillary thyroid carcinoma and its clinicopathologic correlation / W.Y. Chung, E. Shin, W.I. Yang [et al.] // *J. Korean Med. Sci.* 2005. Vol. 20, № 1. P. 98–104.
13. High prevalence of BRAF mutations in thyroid cancer: genetic evidence for constitutive activation of the RET/PTC-RASBRAF signaling pathway in papillary thyroid carcinoma / E. T. Kimura, M. N. Nikiforova, Z. Zhu [et al.] // *Cancer Res.* 2003. Vol. 63. P. 1454–1457.
14. BRAF (V599E) mutation is the leading genetic event in adult sporadic papillary thyroid carcinomas / E. Puxeddu, S. Moretti, R. Elisei [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004. Vol. 89, № 5. P. 2414–2420.
15. BRAF mutations are associated with some histological types of papillary thyroid carcinoma / V. Trovisco, I. Vieira de Castro, P. Soares [et al.] // *J. Pathol.* 2004. Vol. 202, № 2. P. 247–251.
16. Proximity of chromosomal loci that participate in radiation-induced rearrangements in human cells / M.N. Nikiforova, J.R. Stringer, R. Blough [et al.] // *Science*. 2000. Vol. 290. P. 138–141.
17. Proline homozygosity in codon 72 of p53 is a factor of susceptibility for thyroid cancer / F. Granja, J. Morari, E. C. Morari [et al.] // *Cancer Lett.* 2004. Vol. 16, № 210. P. 151–157.
18. GST profiling may be useful in the screening for thyroid nodule malignancy / F. Granja, J. Morari, E. C. Morari [et al.] // *Cancer Lett.* 2004. Vol. 25, № 209. P. 129–137.
19. Shi Y. B, Fu L, Hasebe T., Ishizuya-Oka A. Regulation of extracellular matrix remodeling and cell fate determination by matrix metalloproteinase stromelysin-3 during thyroid hormone-dependent post-embryonic development // *Pharmacol. Ther.* 2007. Vol. 116, № 3. P. 391–400.
20. Shih A., Davis F.B., Lin H.Y., Davis P. J. Resveratrol induces apoptosis in thyroid cancer cell lines via a MAPK- and p53-dependent mechanism // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002. Vol. 87, № 3. P. 223–232.
21. Akslen L.A. Increased angiogenesis in papillary thyroid carcinoma but lack of prognostic importance // *Hum. Pathol.* 2000. Vol. 31, № 4. P. 439–442.
22. Dellas C., Loskutoff D.J. Historical analysis of PAI-1 from its discovery to its potential role in cell motility and disease // *Thromb. Haemost.* 2005. № 93. R. 631–640.
23. Duffy M.J., Duggan C. The urokinase plasminogen activator system: a rich source of tumour markers for the individualized management of patients with cancer // *Clin. Biochem.* 2004. Vol. 37. P. 541–548.
24. Kushlinskij N.E. Klinicheskaja rol' sistemy aktivacii plazminogena v opuhol'jah cheloveka // *Molekuljarnaja medicina*. 2007. № 1. S. 4–8.
25. The angiotensin I-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism is linked to early gastric cancer / M. P. Ebert, U. Lendeckel, S. Westphal [et al.] // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2005. Vol. 14, № 12. P. 2987–1989.
26. Rocken C., Lendeckel U., Dierkes J., Westphal S. The number of lymph node metastases in gastric cancer correlates with the angiotensin I-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism // *Clin. Cancer Res.* 2005. Vol. 1, № 11. P. 2526–2530.
27. Angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism and breast cancer risk // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2005. Vol. 14, № 9. P. 2143–2146.
28. Koh J.T., Biggins J.B. Ligand-receptor engineering and its application towards the complementation of genetic disease and target identification / A.M. Gonzalez-Zuloeta Ladd, A.A. Vasquez, F.A. Sayed-Tabatabaei [et al.] // *Curr. Top. Med. Chem.* 2005. Vol. 5, № 4. P. 413–420.
29. Angiotensin I-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism and endometrial human cancer in normotensive and hypertensive women / M. Freitas-Silva, D. Pereira, C. Coelho [et al.] // *Cancer Gene Cytogenet.* 2004. Vol. 155, № 1. P. 42–46.
30. Chang H. S., Nam K. H., Chung W. Y., Park C. S. Anaplastic thyroid carcinoma: a therapeutic dilemma // *Yonsei Med. J.* 2005. Vol. 46, № 6. P. 759–764.
31. Angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism is associated with risk of oral precancerous lesion in betel quid chewers / F.M. Chung, Y.H. Yang, C.H. Chen [et al.] // *Br. J. Cancer.* 2005. Vol. 93, № 5. P. 602–606.
32. Martin M.D., Matrisian L.M. The other side of MMPs: protective roles in tumor progression // *Cancer Metastasis Rev.* 2007. Vol. 26, № 3–4. P. 717–724.
33. Invasiveness of cutaneous malignant melanoma is influenced by matrix metalloproteinase 1 gene polymorphism / S. Ye, S. Dhillon, S. J. Turner [et al.] // *Cancer Res.* 2001. Vol. 61, № 4. P. 1296–1298.
34. Pepper M. S. Lymphangiogenesis and tumor metastasis: more questions than answers // *Lymphology.* 2000. Vol. 33, № 4. P. 144–147.
35. Johansson N., Ahonen M. Matrix metalloproteinases in tumor invasion // *Cell. Mol. Life Sci.* 2000. Vol. 20, № 1. P. 5–15.
36. A single Nucleotide Polymorphism in the MMP-3 promoter enhances breast cancer susceptibility / G. Ghilardi, M.L. Biondi, M. Caputo [et al.] // *Cancer Res.* 2002. Vol. 62, № 8. P. 3820–3823.
37. Bogusiewicz M., Strycka-Zimmer M., Szymanski M. Activity of matrix metalloproteinases-2 and -9 in advanced laryngeal cancer // *Otolaryngol. Head Neck. Surg.* 2003. Vol. 128, № 1. P. 132–136.
38. Shiomi T., Okada Y. MMP-1 and MMP-7 in invasion and metastasis of human cancers // *Cancer Metastasis Rev.* 2003. Vol. 22. P. 145–152.
39. Reichenberger F., Eickelberg O., Wyser C., Perruchoud A.P. Distinct endobronchial expression of matrix metalloproteinases (MMP) and their endogenous inhibitors in lung cancer // *Swiss Med. Wkly.* 2001. Vol. 19, № 131. P. 273–279.
40. Bogatkov A.A. Prognosticheskoe znachenie kliniko-geneticheskikh faktorov v hiruricheskom lechenii papilljarnogo raka witovidnoj zhelezy: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. SPb., 2010. 27 s.