

- apoptotic resistance / Y.Y. He, J. Pi, J.L. Huang [et al.] // *Oncogene*. 2006. Vol. 25. P. 3680–3688.
2. Ridley A.J., Whiteside J.R., McMillan T. J., Allinson S. L. Cellular and sub-cellular responses to UVA in relation to carcinogenesis // *Int. J. Radiat. Biol.* 2009. Vol. 85 (3). P. 177–195.
3. UV irradiation increases ROS production via PKCdelta signaling in primary murine fibroblasts / O. Bossi, M. Gartsbein, M. Leitges [et al.] // *Cell Biochem.* 2008. Vol. 105 (1). P. 194–207.
4. Cooper K.L., Liu K.J., Hudson L.G. Enhanced ROS production and redox signaling with combined arsenite and UVA exposure: contribution of NADPH oxidase // *Free Radical Biol. Med.* 2009. Vol. 47 (4). P. 381–388.
5. Najafzadeh M., Baumgartner A., Gopalan R. [et al.] In vitro sensitivities to UVA of lymphocytes from patients with colon and melanoma cancers and precancerous states in the micronucleus and the Comet assays // *Mutagenesis*. 2012. Vol. 27 (3). P. 351–357.
6. DNA damage after acute exposure of mice skin to physiological doses of UVB and UVA light / A.R. Svobodová, A. Galandáková, J. Sianská [et al.] // *Arch. Dermatol. Res.* 2012. Vol. 304 (5). P. 407–412.
7. Smetanina N.M., Pustovalova M.V., Osipov A.N. Modificirovannyj metod DNK-galo dlja ocenki povrezhdenij DNK, inducirovannyh razlichnymi genotoksicheskimi agentami // *Radiacionnaja biologija: Radiojekologija*. 2013. T. 53, № 4. S. 389–393.
8. Mascotti K., McCullough J., Burger S. R. HPC viability measurement: trypan blue versus acridine orange and propidium iodide // *Transfusion*. 2000. Vol. 40 (6). P. 693–696.
9. Ocenka molekularnyh i citogeneticheskikh jeffektov hronicheskogo vozdejstvija nizkointensivnogo  $\gamma$ -izlucheniya u myshej / A.N. Osipov, A.L. Elakov, P. V. Puchkov [i dr.] // *Genetika*. 2002. T. 38, № 10. S. 1345–1350.
10. Mjazin A.E., Osipov A.N., Elakov A.L., Sypin V.D., Shevchenko V.A. Ocenka metodom DNK-komet odnonitevyh razryvov DNK limfocitov selebenki v otdalennye sroki posle ostrogo oblucheniya myshej v subletal'nyh i sredneletal'nyh dozah // *Radiacionnaja biologija: Radiojekologija*. 2002. T. 42, vyp. 6. C. 731–734.
11. Comparison in vivo study of genotoxic action of high versus very low dose-rate  $\gamma$ -irradiation / A. N. Osipov, D. Y. Klovov, A. L. Elakov [et al.] // *Nonlinearity in Biology, Toxicology and Medicine*. 2004. Vol. 2, № 3. P. 223–232.
12. Roots R., Okada S. Protection of DNA molecules of cultured mammalian cells from radiation-induced single strand scissions by various alcohols and SH compounds // *Int. J. of Radiat. Biol.* 1972. Vol. 21. P. 329–342.
13. UV causation of melanoma in Xiphophorus is dominated by melanin photosensitized oxidant production / S. R. Wood, M. Berwick, R. D. Ley [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2006. Vol. 103. P. 4111–4115.
14. Kawanishi S., Hiraku Y. Sequence-specific DNA damage induced by UVA radiation in the presence of endogenous and exogenous photosensitizers // *Curr. Probl. Dermatol.* 2001. Vol. 29. P. 74–82.
15. Cadet J., Douki T. Oxidatively generated damage to DNA by UVA radiation in cells and human skin // *J. Invest. Dermatol.* 2011. Vol. 131 (5). P. 1005–1007.
16. Ridley A.J., Whiteside J.R., McMillan T. J., Allinson S. L. Cellular and sub-cellular responses to UVA in relation to carcinogenesis // *Int. J. Radiat. Biol.* 2009. Vol. 85 (3). P. 177–195.
17. Singlet oxygen induces oxidation of cellular DNA / J. L. Ravanat, P. Di Mascio, G. R. Martinez [et al.] // *J. Biol. Chem.* 2001. Vol. 276. P. 40601–40604.
18. Cadet J., Douki T., Ravanat J. L., Di Mascio P. Sensitized formation of oxidatively generated damage to cellular DNA by UVA radiation // *Photochem. Photobiol. Sci.* 2009. Vol. 8 (7). P. 903–911.
19. Ward J.F. DNA damage produced by ionizing radiation in mammalian cells: identities, mechanisms of formation, and reparability // *Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol.* 1988. Vol. 35. P. 95–125.

УДК 577.2.043:539.1

Обзор

## НЕПОЛНОЕ СООТВЕТСТВИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ И ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ДАННЫХ ДЛЯ ЧАСТОТЫ ГЕННОЙ ПЕРЕСТРОЙКИ RET/PTC В ПАПИЛЛЯРНЫХ КАРЦИНОМАХ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИМЕНИТЕЛЬНО К АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС (ОБЗОР)

**Л. Н. Ушенкова** — ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А. И. Бурназяна Федерального медико-биологического агентства», ведущий научный сотрудник, кандидат биологических наук; **А. Н. Котеров** — ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А. И. Бурназяна Федерального медико-биологического агентства», заведующий лабораторией, доктор биологических наук; **А. П. Бирюков** — ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А. И. Бурназяна Федерального медико-биологического агентства», заведующий отделом, профессор, доктор медицинских наук.

### IMPERFECT CONFORMATION OF EXPERIMENTAL AND EPIDEMIOLOGICAL DATA FOR FREQUENCY OF RET/PTC GENE REARRANGEMENTS IN PAPILLARY THYROID CARCINOMA FOR THE CHERNOBYL ACCIDENT (REVIEW)

**L. N. Ushenkova** — State Scientific Research Center n.a. A. I. Burnazyan — Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Leading scientist, Candidate of biological sciences; **A. N. Koterov** — State Scientific Research Center n.a. A. I. Burnazyan — Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Head of laboratory, Doctor of biological sciences; **A. P. Biryukov** — State Scientific Research Center n.a. A. I. Burnazyan — Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Head of department, Professor, Doctor of medical sciences.

Дата поступления — 10.12.2013 г.

Дата принятия в печать — 16.12.2013 г.

**Ушенкова Л. Н., Котеров А. Н., Бирюков А. П.** Неполное соответствие экспериментальных и эпидемиологических данных для частоты генной перестройки RET/PTC в папиллярных карциномах щитовидной железы применительно к аварии на Чернобыльской АЭС (обзор) // *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2013. Т. 9, № 4. С. 795–801.

В обзорно-аналитическом исследовании рассмотрены эпидемиологические данные о частоте генных перестроек RET/PTC в спорадических и радиогенных (пациенты после радиотерапии, резиденты загрязненных после аварии на Чернобыльской АЭС территорий, пострадавшие от атомных бомбардировок и др.) карциномах щитовидной железы (ЩЖ). В целом обнаруженные эпидемиологические закономерности подтвердились в радиобиологических экспериментах при облучении различных культур клеток ЩЖ и воздействия *ex vivo*, за

исключением чернобыльских когорт. Индукция генных перестроек RET/PTC предполагаемой экспозицией <sup>131</sup>I в детских карциномах резидентов Чернобыля в опытах на мышах также не воспроизводилась. Сделан вывод, что ситуация с частотой перестроек RET/PTC в карциномах ЩЖ в чернобыльских когортах еще раз подтверждает мультифакторный характер индукции и развития этих опухолей, со вкладом как облучения, так и нерадиационных воздействий (йоддефицит и стрессы различной природы).

**Ключевые слова:** карцинома щитовидной железы; частота генных перестроек RET/PTC; эпидемиология RET/PTC; радиобиология RET/PTC; мультифакторный характер раков щитовидной железы после аварии на Чернобыльской АЭС.

**Ushenkova L. N., Koterov A. N., Biryukov A. P. Imperfect conformation of experimental and epidemiological data for frequency of RET/PTC gene rearrangements in papillary thyroid carcinoma for the Chernobyl accident (review) // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2013. Vol. 9, № 4. P. 795–801.**

In an overview and analytical study of the epidemiological data on the frequency of RET/PTC gene rearrangements in sporadic and radiogenic (patients after radiotherapy, residents of contaminated after the Chernobyl disaster areas, victims after the atomic bombings, etc.) carcinomas of the thyroid gland were examined. In general, the observed epidemiological laws were confirmed in radiobiology experiments by irradiation of different cultures of thyroid cells and *ex vivo* with the exception of Chernobyl cohorts. Induction of RET/PTC gene rearrangements by <sup>131</sup>I exposure in children carcinomas of Chernobyl residents in mice did not observe too. It is concluded that the situation with the frequency of RET/PTC rearrangements in thyroid carcinoma in Chernobyl cohorts once again confirms the multifactorial nature of the induction and development of these tumors with a contribution of radiation and non-radiation factors (iodine deficiency and different stresses).

**Key words:** thyroid gland carcinoma, the frequency of RET/PTC gene rearrangements; epidemiology of RET/PTC; radiobiology of RET/PTC; multifactorial nature of thyroid cancer after the Chernobyl accident.

**1. Актуальность поиска генных маркеров радиогенных карцином щитовидной железы.** В последние десятилетия возрастает частота всех типов раков, включая в том числе рак щитовидной железы (ЩЖ) [1], поэтому вопрос о молекулярных механизмах канцерогенеза приобрел в 21-м веке особую значимость. Общеизвестна генная теория канцерогенеза, т.е. инициация рака в единственной клетке в результате повреждений ДНК и последующего комплекса мутаций в онкогенах и/или генах-супрессорах опухолей [1–5], в то время как две другие теории (хромосомная [6] и эпигенетическая [7]) являются более частными. В связи с этим поиск молекулярно-генетических маркеров, атрибутивных канцерогенезу или отражающих его развитие, является важной областью молекулярной биологии и молекулярной генетики (конкретно таким поиском занимается предмет «Молекулярная эпидемиология» [8]). Для спорадических опухолей в данном плане достигнут определенный прогресс [9]. Имеются попытки найти генные и хромосомные маркеры также для радиогенных раков и лейкозов, но результаты здесь не столь впечатляющи. Хотя некоторые группы авторов сообщили о таких генных маркерах (или совокупности маркеров) для, к примеру, радиогенных карцином ЩЖ, тем не менее данные остаются отрывочными, не воспроизведенными другими научными коллективами или теми же авторами, но на иных когортах [10–12]. Более того, в последних документах НКДАР ([13] и драфт R6862012 г. сообщения об атрибутивности медико-биологических эффектов лучевому воздействию) имеются вполне однозначные утверждения (перевод наш):

«Не имеется маркеров или групп маркеров для стохастических и наследственных эффектов конкретно облучения». ('No marker or set of markers is available in the case of stochastic effects, i.e. malignancies and hereditary diseases.');

«Все еще не известны маркеры, специфичные для радиогенных раков». ('... there are as yet no known markers that are specific to radiogenic cancer'.)

Рак ЩЖ является, с одной стороны, относительно редким типом злокачественных новообразований (его частота составляет всего 1–2% от всех раков; 4

и 12 случаев на 100.000 мужчин и женщин в год соответственно для Европы) [1, 2, 13–16], но, с другой стороны, при аутопсиях в возрасте более 50 лет до 10–30% ЩЖ имеют оккультные карциномы [17].

В отличие от прочих солидных раков, частота рака ЩЖ выше до 40 лет, т.е. в относительно молодом возрасте. До возраста 10 лет ЩЖ наиболее восприимчива к канцерогенезу. Поскольку в целом детские раки ЩЖ являются относительно редкими событиями (в Европе для детей в возрасте 0–14 лет частота составляет 0,5–2 случая на 1 млн в год), то даже малое превышение частоты рака ЩЖ у детей можно достоверно зафиксировать [1, 2, 13, 14, 16]. Данный момент оказался весьма важным для детских контингентов, пострадавших в результате аварии на ЧАЭС, когда сообщалось о повышении частоты папиллярных карцином ЩЖ после облучения даже в малых дозах (60–90 мГр) [13, 16, 18, 19] (папиллярные карциномы составляют 80–90% от всех типов раков ЩЖ [20, 21]). Таким образом, детские папиллярные карциномы ЩЖ могут в настоящее время рассматриваться как наиболее радиочувствительные раки. Это и обусловило особенно интенсивный за два последних десятилетия поиск специфичных генных маркеров, позволяющих отличить радиогенный тип карцином от спорадических [9–12, 21, 22].

**2. Генные перестройки RET/PTC в папиллярных карциномах ЩЖ.** Как уже отмечалось, имеется ряд генов (или их совокупностей), в той или иной степени являющихся кандидатами на роль маркеров радиогенных раков ЩЖ [10, 11, 12, 22], однако они не кажутся удовлетворительными в практическом плане. Среди наиболее известных таких кандидатов, с которыми ранее были связаны большие надежды [23], называется генная перестройка RET/PTC (REarranged during Transfection; Papillary Thyroid Cancer). Исходно протоонкоген RET кодирует тирозинкиназу рецепторного типа, участвующую в MAP-киназном каскаде (пролиферация и ответ на внешние воздействия). Участие гена RET в развитии канцерогенеза связано с приобретением его белкового продукта аномально высокой фосфорилирующей активности. Развитие папиллярных карцином связывают с вовлечением RET в хромосомные перестройки (инверсии и транслокации), в результате которых происходит слияние участка, кодирующего тирозинкиназный домен RET с 5' — концевым фрагментом одного из генов-доноров,

**Ответственный автор** — Ушенкова Лилия Николаевна  
Адрес: 123098, г. Москва, ул. Маршала Новикова, д. 23.  
Тел.: 84991909241  
E-mail: ushenkova2011@mail.ru

активно транскрибируемых в тиреоцитах. Это приводит к конструктивной активации RAS-RAF-МЕК-ERK-MAP-киназного каскада и возможной последующей онкотрансформации. Всего, в зависимости от конкретного гена-донора, насчитывают до 15 различных перестроек RET/PTC, но только RET/PTC1 и RET/PTC3 связываются с радиационным воздействием [9, 13, 21, 22, 24]. Таким образом, наиболее информативными показателями в постлучевых событиях является суммарная частота перестроек RET/PTC, а также RET/PTC1 и RET/PTC3.

**3. Попытки разработать на основе частоты перестроек RET/PTC генетический маркер радиогенных раков ЩЖ.** Детские раки ЩЖ в трех странах СНГ долгое время являлись практически единственным «утвержденным» международными и другими авторитетными организациями (НКДАР [1, 13, 16], МКРЗ [3, 4], BEIR [2]) канцерогенным эффектом аварии на ЧАЭС. В связи с этим становится понятным тот факт, что как только учащение этих раков было доказано (1992 г. [1, 13, 25]), то сразу же начались поиски генных маркеров, которые бы отличали чернобыльские раки от радиогенных. Основной акцент был сделан на генной перестройке RET/PTC: первые исследования детских когорт резидентов Чернобыля на этот предмет были проведены уже в 1995 г. [26, 27]. Затем частота перестроек RET/PTC исследовалась в раках ЩЖ после радиотерапии (с воздействием преимущественно в детском возрасте) и, в отдельных случаях, после радиационных инцидентов (резиденты Семипалатинского полигона [28] и пострадавшие от атомной бомбардировки [4, 29]). Однако основной упор был сделан на изучении когорт из Чернобыля (см. последние обзоры [21, 22, 30, 31]). Параллельно накапливались данные из самых разных стран о частоте перестроек RET/PTC при спорадических карциномах ЩЖ (в 1989–2013 г. 27 стран мира). В табл. 1 представлены данные о числе мировых исследований для различных когорт.

Таблица 1

**Число исследований частоты перестроек RET/PTC в спорадических и облученных карциномах, 1989–2013 гг.**

Тип папиллярных карцином ЩЖ: воздействие	Число исследованных когорт (≤ число публикаций)
Спорадические	128
Все радиогенные	50
Радиотерапия (облучение преимущественно в детском возрасте)	11
Дети; авария на ЧАЭС (Белоруссия, Украина, Россия)	29
Взрослые; авария на ЧАЭС (ликвидаторы и резиденты)	7
Резиденты Семипалатинска (преимущественно взрослые)	1
Пострадавшие от атомной бомбардировки в Японии	2

В результате в 1990-х гг. было обнаружено значительное превышение частоты RET/PTC для карцином ЩЖ в облученных когортах по сравнению с необлученными. В связанных с аварией на ЧАЭС детских раках была выявлена относительно большая частота перестройки RET/PTC3 по сравнению с RET/PTC1 (в спорадических детских раках превалирова-

ния RET/PTC3 зарегистрировано не было). Появились надежды, что можно будет найти специфический генетический маркер радиогенных карцином. Но применительно к детским карциномам ЩЖ после радиотерапии картина получалась обратная (превышение частоты RET/PTC1), а для спорадических раков зарегистрировали весьма широкий разброс значений и также превышение частоты RET/PTC1 [13, 21, 31]. Все это заставило скептически отнестись к первоначальным надеждам, о чем и говорилось НКДАР в 2011 г. (последнее сообщение НКДАР-2008 — по эффектам аварии на ЧАЭС [13]).

Тем не менее определение частоты перестроек RET/PTC (обычно вкупе с частотой других генетических изменений) для дифференциации радиогенных карцином от спорадических полностью не сбрасывается со счетов [30].

**4. Диссонанс между данными молекулярной эпидемиологии и радиобиологии для частоты RET/PTC после облучения.** Согласно критериям Бредфорда Хилла (Austin Bradford Hill, 1965) [1] о причинной обусловленности эффекта от воздействия, для эпидемиологических данных должно иметься биологическое правдоподобие: подтверждения из экспериментальных дисциплин. Поучительной в этом плане является картина неполного и, порой, «отрицательного» подтверждения результатов эпидемиологии RET/PTC в эксперименте (радиобиология).

Уже в 1993 г. были проведены первые опыты с облучением *in vitro* тироцитов человека, и выявилась индукция перестройки RET/PTC1, но — при очень высоких дозах, при 50 и 100 Гр, в то время как доза 10 Гр не изменяла показателя [32]. Далее эти данные подтверждались в 1997 г. [33] и 2000 г. [34], как на культуре клеток карциномы человека, так и при облучении *ex vivo* после введения фетальных тироцитов человека бестимусным мышам линии *scid*. Эффекты вновь воспроизводились при дозах 50 и 100 Гр, но не 10 Гр. Основная индуцируемая форма опять была RET/PTC1, хотя в одном случае [34] имелась быстроспроходящая и весьма слабая индукция RET/PTC3. Позже такая же закономерность была выявлена и другими авторами при облучении *in vitro*: RET/PTC3 кратко регистрировалась на 1–3-м пассаже нормальных тироцитов человека, облученных в дозе 4 Гр [35]. В последней из подобных работ на культурах клеток от 2005 г. мы снова видим значительную индукцию перестройки RET/PTC1 после облучения в дозах 0,1; 1 и 5 Гр, в то время как эффект для перестройки RET/PTC3 оказался выраженным значительно слабее [36].

Нельзя не упомянуть и молекулярно-биологические данные, полученные независимо от радиобиологических. Механизм индукции перестроек RET/PTC радиацией и другими генотоксическими агентами связывают с генерированием активных форм кислорода и, затем, с увеличением числа двунитевых разрывов ДНК [31, 37–39]. В этом плане на культуре трансформированных тироцитов человека (HTori-3) было обнаружено, что некоторые химические агенты, индуцирующие повреждение ДНК по «хрупким» (fragile) сайтам, приводят к учащению перестроек RET/PTC. Однако вновь только формы RET/PTC1, но не RET/PTC3 [38].

Наконец, после индукции у мышей путем введения <sup>131</sup>I различных опухолей ЩЖ никаких генных перестроек RET/PTC в этих опухолях (в том числе карциномах) обнаружено не было [40]. Эта единственная

Сравнение данных молекулярной эпидемиологии и радиобиологии перестроек RET/PTC

Молекулярная эпидемиология	Радиобиология	Соответствие данных двух дисциплин (+/—)
Частота суммарных перестроек RET/PTC в различных когортах с облучением и после аварии на ЧАЭС в среднем значительно выше, чем при спорадических раках	Облучение различных культур тироцитов и клеток карциномы <i>in vitro</i> увеличивает частоту RET/PTC	+
Частота RET/PTC1 в карциномах после радиотерапии, а также у пострадавших от атомной бомбардировки и у взрослых резидентов Чернобыля значительно превышает частоту RET/PTC3	При облучении <i>in vitro</i> индуцируется преимущественно RET/PTC1; индукция RET/PTC3, когда она была обнаружена, кратковременна и слаба	+
	При воздействии химическими агентами, вызывающими двойные разрывы ДНК (механизм генерации RET/PTC), индуцируется только RET/PTC1	+
В детских карциномах ЩЖ после аварии на ЧАЭС (от воздействия преимущественно <sup>131</sup> I) суммарная частота перестроек RET/PTC в целом выше, чем при спорадических раках (в том числе и для детских когорт)	При индукции у мышей различных опухолей ЩЖ (в том числе карцином) путем введения <sup>131</sup> I перестройки RET/PTC не обнаружены	—
Частота RET/PTC3 в детских карциномах после аварии на ЧАЭС превышает (порой значительно) частоту RET/PTC1	При облучении <i>in vitro</i> индуцируется преимущественно RET/PTC1; индукция RET/PTC3, когда она была обнаружена, кратковременна и слаба	—
	При воздействии химическими агентами, вызывающими двойные разрывы ДНК (механизм генерации RET/PTC), индуцируется только RET/PTC1	—
Результаты объединенного метаанализа первичных данных по молекулярной эпидемиологии RET/PTC в спорадических и облученных когортах* показали, что если для суммарной частоты RET/PTC и частоты RET/PTC1 имеется отчетливая тенденция к зависимости от средних доз облучения в когортах, то для RET/PTC3 таковая зависимость практически отсутствует	Дозовая зависимость для индукции RET/PTC3 на культурах клеток в одном случае [36] показана	—

Примечание: \* — Данные нашего объединенного метаанализа совокупности всех работ по исследованию частоты перестроек RET/PTC в спорадических и облученных карциномах (см. табл. 1) будут опубликованы позже.

экспериментальная работа, моделирующая чернобыльские воздействия, была опубликована весьма поздно, в 2012 г., и, как видим, вновь не дала подтверждения эпидемиологическим выводам об исключительности радиационной обусловленности детских папиллярных карцином ЩЖ для резидентов Чернобыля и о ведущей роли перестроек RET/PTC.

В табл. 2 суммированы данные молекулярной эпидемиологии и радиобиологии перестроек RET/PTC, свидетельствующие «за» и «против» атрибутивности только радиационному фактору учащения детских раков ЩЖ после аварии на ЧАЭС.

Из табл. 2 можно сделать вывод, что радиобиологические исследования подтверждают радиационную обусловленность папиллярных карцином ЩЖ, однако для всех когорт, кроме детей — резидентов Чернобыля. Помимо прочего, есть работы, в которых для ряда обширных европейских когорт с радиойодной диагностикой по поводу дисфункций ЩЖ не было обнаружено последующего учащения раков ЩЖ [41–43]. В этих случаях многие дозы <sup>131</sup>I на ЩЖ составляли порядка 1 Гр [41], что значительно превышает средние дозы у резидентов загрязненных после аварии на ЧАЭС территорий [1, 13]. Характерно, что за два десятка лет не было опубликовано ни одной работы по исследованию частоты RET/PTC в опухолях ЩЖ после радиойодной диагностики.

**5. Заключение.** Проводившиеся в течение двух десятков лет попытки разработать на основе генной перестройки RET/PTC маркер радиогенных карцином, отличающий их от спорадических раков, так и не получили законченной формы. Вероятно, это во

многом связано с отсутствием объединенного метаанализа всех данных по исследованным когортам, который позволил бы увеличить статистическую мощность. Тем не менее некоторые закономерности могут быть сформулированы в окончательном виде, и среди них наиболее важными являются следующие [21, 22, 30, 31]:

1. Частота перестроек RET/PTC значительно выше в радиогенных карциномах по сравнению со спорадическими.

2. В спорадических карциномах, а также в опухолях после радиотерапии и при облучении во взрослом возрасте имеет место превалирование частоты RET/PTC1 над RET/PTC3.

3. Данные радиобиологии на культурах клеток и *ex vivo* в целом подтверждают два вышеприведенных заключения.

4. Когорты с детскими карциномами ЩЖ после аварии на ЧАЭС являются исключением в плане перестроек RET/PTC среди других облученных когорт, а выявленные для них закономерности (превышение частоты RET/PTC3 над RET/PTC1 и предполагаемая индукция генных перестроек <sup>131</sup>I) практически не имеют радиобиологических подтверждений.

Таким образом, еще раз подтверждаются предположения о том, что индукция детских раков ЩЖ в постчернобыльский период имеет, скорее всего, мультифакторную природу, и нет окончательного ответа на вопрос о том, какие факторы, радиационные или нерадиационные, сыграли ведущую роль. Нельзя, конечно, как некоторые авторы [44], полностью отрицать в данном случае влияние радиации (сводя

все к эффектам скрининга и гипердиагностики), тем не менее факты региональных йодных дефицитов в регионах, подвергавшихся радиационному загрязнению, в частности в Белоруссии [1, 2, 16], возможно, все еще недооцениваются. Равным образом недооцениваются факторы дисгормональных нарушений в результате психострессов в период распада СССР и общественно-политических неурядиц. К примеру, нами показано, что у некоторых чернобыльских когорт, для которых декларируется ведущая роль лучевого воздействия, неблагоприятные последствия для здоровья являются почти наверняка эффектом стрессов разных типов [45–47].

Полученные в результате анализа эпидемиологических и радиобиологических работ данные по изучению перестроек RET/PTC в очередной раз доказывают, что атрибутивность чернобыльских карцином ЩЖ только радиационному воздействию вряд ли составляет 100%.

### Библиографический список

1. UNSCEAR 2006: Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Annex A: Epidemiological studies of radiation and cancer / United Nations. New York, 2008. P. 17–322.
2. BEIR VII Report 2006. Phase 2: Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation / Committee to Assess Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation, — National Research Council. URL: <http://www.nap.edu/catalog/11340.html>
3. ICRP Publication 99: Low-dose Extrapolation of Radiation-related Cancer Risk: Annals of the ICRP // ed. by J. Valentin. Amsterdam; New-York: Elsevier, 2006. 147 p.
4. ICRP Publication 103. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection: Annals of the ICRP // ed. by J. Valentin. Amsterdam; New York: Elsevier, 2007. 329 p.
5. UNSCEAR 2012: Report to the General Assembly, with Scientific Annex: Biological mechanism of radiation action at low doses. New York, 2012. 35 p.
6. Duesberg P., Li R., Fabarius A., Hehlmann R. The chromosomal basis of cancer // *Cell Oncol.* 2005. Vol. 27, № 5/6. P. 293–318.
7. Andreev S. G., Eidelman Y.A., Salnikov I.V., Khvostunov I. K. Mechanistic modelling of genetic and epigenetic events in radiation carcinogenesis // *Radiat. Prot. Dosimetry.* 2006. Vol. 122. № 1/4. P. 335–339.
8. Spitz M.R., Bondy M.L. The evolving discipline of molecular epidemiology of cancer // *Carcinogenesis.* 2010. Vol. 31, № 1. P. 127–134.
9. Залетаев Д.В., Стрельников В.В., Немцова М.В. Системы генетических и эпигенетических маркеров в ДНК-диагностике злокачественных новообразований // Системы генетических и эпигенетических маркеров в диагностике онкологических заболеваний / под ред. М.А. Пальцева и Д.В. Залетаева. М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2009. 384 с.: С. 7–75.
10. Polymorphisms of DNA damage response genes in radiation-related and sporadic papillary thyroid carcinoma / N.M. Akulevich, V.A. Saenko, T.I. Rogounovitch [et al.] // *Endocr. Relat. Cancer.* 2009. Vol. 16, № 2. P. 491–503.
11. A gene expression signature distinguishes normal tissues of sporadic and radiation-induced papillary thyroid carcinomas / G. Dom, M. Tarabichi, K. Unger [et al.] // *Br. J. Cancer.* 2012. Vol. 107. № 6. P. 994–1000.
12. Gene expression signature discriminates sporadic from post-radiotherapy-induced thyroid tumors / C. Ory, N. Ugolin, C. Levalois [et al.] // *Endocr. Relat. Cancer.* 2011. Vol. 18. № 1. P. 193–206.
13. UNSCEAR 2008: Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Annex D: Health effects due to radiation from the Chernobyl accident / United Nations. New York, 2011. P. 47–219.
14. Parkin D.M. Global cancer statistics in the year 2000 // *Lancet Oncol.* 2001. Vol. 2, № 9. P. 533–543.
15. Molecular genetics of papillary thyroid carcinoma: great expectations / V. Trovisco, P. Soares, A. Preto [et al.] // *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* 2007. Vol. 51, № 5. P. 643–653.
16. UNSCEAR 2000. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Annex I: Epidemiological evaluation of radiation-induced cancer / United Nations. New York, 2000. P. 297–450.
17. Tulinus H. Latent malignancies at autopsy: a little used source of information on cancer biology // *IARC Sci. Publ.* 1991. Vol. 112. P. 253–261.
18. Chernobyl-related thyroid cancer in children of Belarus: a case-control study / L. N. Astakhova, L. R. Anspaugh, G. W. Beebe [et al.] // *Radiat. Res.* 1998. Vol. 150, № 3. P. 349–356.
19. Thyroid cancer risk to children calculated / P. Jacob, G. Goulko, W.F. Heidenreich [et al.] // *Nature.* 1998. Vol. 392, № 6671. P. 31–32.
20. Kondo T., Ezzat S., Asa S. L. Pathogenetic mechanisms in thyroid follicular-cell neoplasia // *Nat. Rev. Cancer.* 2006. Vol. 6, № 4. P. 292–306.
21. Romei C., Elisei R. RET/PTC translocations and clinicopathological features in human papillary thyroid carcinoma // *Front Endocrinol. (Lausanne): eCollection.* 2012. Vol. 3. Article 54. P. 1–8.
22. Васильев Е. В., Румянцев П. О., Немцова М. В., Залетаев Д. В. Системы ДНК-маркеров в диагностике папиллярного и медулярного рака щитовидной железы // Системы генетических и эпигенетических маркеров в диагностике онкологических заболеваний / под ред. М.А. Пальцева и Д.В. Залетаева. М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2009. С. 247–283.
23. RET/PTC rearrangements Preferentially Occurred in Papillary Thyroid Cancer among Atomic Bomb Survivors Exposed to High Radiation Dose / K. Hamatani, H. Eguchi, R. Ito [et al.] // *Cancer Res.* 2008. Vol. 68, № 17. P. 7176–7182.
24. Fusco A., Santoro M. 20 years of RET/PTC in thyroid cancer: clinico-pathological correlations // *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* 2007. Vol. 51, № 5. P. 731–735.
25. Kazakov V.S., Demidchik E.P., Astakhova L.N. Thyroid cancer after Chernobyl // *Nature.* 1992. Vol. 359, № 6397. P. 21.
26. Oncogenic rearrangements of the RET proto-oncogene in papillary thyroid carcinomas from children exposed to the Chernobyl nuclear accident / L. Fugazzola, S. Pilotti, A. Pinchera [et al.] // *Cancer Res.* 1995. Vol. 55, № 23. P. 5617–5620.
27. Klugbauer S., Lengfelder E., Demidchik E.P., Rabes H.M. High prevalence of RET rearrangement in thyroid tumors of children from Belarus after the Chernobyl reactor accident // *Oncogene.* 1995. Vol. 11, № 12. P. 2459–2467.
28. Ret proto-oncogene rearrangement in thyroid cancer around Semipalatinsk nuclear testing site / G. Alipov, M. Ito, Y. Prouglo [et al.] // *Lancet.* 1999. Vol. 354, № 9189. P. 1528–1529.
29. Ret rearrangements in Japanese pediatric and adult papillary thyroid cancers / T. Motomura, Y.E. Nikiforov, H. Namba [et al.] // *Thyroid.* 1998. Vol. 8, № 6. P. 485–489.
30. Nikiforov Y.E., Nikiforova M.N. Molecular genetics and diagnosis of thyroid cancer // *Nat. Rev. Endocrinol.* 2011. Vol. 7, № 10. P. 569–580.
31. Discriminating gene expression signature of radiation-induced thyroid tumors after either external exposure or internal contamination / C. Ory, N. Ugolin, M. Schlumberger [et al.] // *Genes.* 2012. Vol. 3. P. 19–34.
32. In vitro irradiation is able to cause RET oncogene rearrangement / T. Ito, T. Seyama, K.S. Iwamoto [et al.] // *Cancer Res.* 1993. Vol. 53, № 13. P. 2940–2943.
33. Continued expression of a tissue specific activated oncogene in the early steps of radiation-induced human thyroid carcinogenesis / T. Mizuno, S. Kyoizumi, T. Suzuki [et al.] // *Oncogene.* 1997. Vol. 15, № 12. P. 455–460.
34. Preferential induction of RET/PTC1 rearrangement by X-ray irradiation / T. Mizuno, K.S. Iwamoto, S. Kyoizumi [et al.] // *Oncogene.* 2000. Vol. 19, № 3. P. 438–443.
35. Array comparative genomic hybridisation analysis of gamma-irradiated human thyrocytes / S. P. Finn, P. Smyth, E. O'regan [et al.] // *Virchows Arch.* 2004. Vol. 445, № 4. P. 396–404.
36. Dose-dependent generation of RET/PTC in human thyroid cells after in vitro exposure to gamma-radiation: a model of carcinogenic chromosomal rearrangement induced by ionizing radiation / C.M. Caudill, Z. Zhu, R. Ciampi [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005. Vol. 90, № 4. P. 364–369.
37. Formation of carcinogenic chromosomal rearrangements in human thyroid cells after induction of double-strand DNA breaks by restriction endonucleases / V. Evdokimova, M. Gandhi, J. Rayapureddi [et al.] // *Endocr. Relat. Cancer.* 2012. Vol. 19, № 3. P. 271–281.

38. DNA breaks at fragile sites generate oncogenic RET/PTC rearrangements in human thyroid cells / M. Gandhi, L. W. Dillon, S. Pramanik [et al.] // *Oncogene*. 2010. Vol. 29, № 15. P. 2272–2280.
39. Gandhi M., Evdokimova V., Nikiforov Y.E. Mechanisms of chromosomal rearrangements in solid tumors: the model of papillary thyroid carcinoma // *Mol. Cell. Endocrinol.* 2010. Vol. 321, № 1. P. 36–43.
40. Differences in the susceptibility to iodine-131-induced thyroid tumours amongst inbred mouse strains / C. Dalke, G. Holzlwimmer, J. Calzada-Wack [et al.] // *J. Radiat. Res.* 2012. Vol. 53, № 3. P. 343–352.
41. Thyroid cancer risk after thyroid examination with <sup>131</sup>I: a population-based cohort study in Sweden / P. W. Dickman, L. E. Holm, G. Lundell [et al.] // *Int. J. Cancer*. 2003. Vol. 106, № 4. P. 580–587.
42. Hahn K., Schnell-Inderst P., Grosche B., Holm L. E. Thyroid cancer after diagnostic administration of iodine-131 in childhood // *Radiat Res.* 2001. Vol. 156, № 1. P. 61–70.
43. Hall P., Mattsson A., Boice J. D., Jr. Thyroid cancer after diagnostic administration of iodine-131 // *Radiat. Res.* 1996. Vol. 145, № 1. P. 86–92.
44. Jargin S. V. On the RET rearrangements in Chernobyl-related thyroid cancer // *J. Thyroid Res.* 2012. Vol. 2012. Article ID 373879.
45. Котеров А.Н., Бирюков А.П. Дети ликвидаторов аварии на Чернобыльской атомной электростанции. 1: Оценка принципиальной возможности зарегистрировать радиационные эффекты // *Мед. радиология и радиац. безопасность*. 2012. Т. 57, № 1. С. 58–79.
46. Котеров А.Н., Бирюков А.П. Дети участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции. 2: Частота отклонений и патологий и их связь с нерадиационными факторами // *Мед. радиология и радиац. безопасность*. 2012. Т. 57, № 2. С. 51–77.
47. Koterov A. N., Biryukov A. P. The possibility of determining of anomalies and pathologies in the offspring of liquidators of Chernobyl accident by non-radiation factors // *Int. J. Low Radiation (Paris)*. 2011. Vol. 8, № 4. P. 256–312.
11. A gene expression signature distinguishes normal tissues of sporadic and radiation-induced papillary thyroid carcinomas / G. Dom, M. Tarabichi, K. Unger [et al.] // *Br. J. Cancer*. 2012. Vol. 107, № 6. P. 994–1000.
12. Gene expression signature discriminates sporadic from post-radiotherapy-induced thyroid tumors / C. Ory, N. Ugolin, C. Levalois [et al.] // *Endocr. Relat. Cancer*. 2011. Vol. 18, № 1. P. 193–206.
13. UNSCEAR 2008: Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Annex D: Health effects due to radiation from the Chernobyl accident / United Nations. New York, 2011. P. 47–219.
14. Parkin D.M. Global cancer statistics in the year 2000 // *Lancet Oncol.* 2001. Vol. 2, № 9. P. 533–543.
15. Molecular genetics of papillary thyroid carcinoma: great expectations / V. Trovisco, P. Soares, A. Preto [et al.] // *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* 2007. Vol. 51, № 5. P. 643–653.
16. UNSCEAR 2000. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Annex I: Epidemiological evaluation of radiation-induced cancer / United Nations. New York, 2000. P. 297–450.
17. Tulinius H. Latent malignancies at autopsy: a little used source of information on cancer biology // *IARC Sci. Publ.* 1991. Vol. 112. P. 253–261.
18. Chernobyl-related thyroid cancer in children of Belarus: a case-control study / L. N. Astakhova, L. R. Anspaugh, G. W. Beebe [et al.] // *Radiat. Res.* 1998. Vol. 150, № 3. P. 349–356.
19. Thyroid cancer risk to children calculated / P. Jacob, G. Goulko, W. F. Heidenreich [et al.] // *Nature*. 1998. Vol. 392, № 6671. P. 31–32.
20. Kondo T., Ezzat S., Asa S. L. Pathogenetic mechanisms in thyroid follicular-cell neoplasia // *Nat. Rev. Cancer*. 2006. Vol. 6, № 4. P. 292–306.
21. Romei C., Elisei R. RET/PTC translocations and clinico-pathological features in human papillary thyroid carcinoma // *Front Endocrinol. (Lausanne): eCollection*. 2012. Vol. 3. Article 54. P. 1–8.
22. Vasil'ev E. V., Rumjancev P. O., Nemcova M. V., Zaletaev D. V. Sistemy DNK-markerov v diagnostike papiljarnogo i medulljarnogo raka shhitovidnoj zhelezy // *Sistemy genicheskikh i jepigenicheskikh markerov v diagnostike onkologicheskikh zabolevanij / pod red. M. A. Pal'ceva i D. V. Zaletaeva. M.: OAO «Izdatel'stvo «Medicina», 2009. S. 247–283.*
23. RET/PTC rearrangements Preferentially Occurred in Papillary Thyroid Cancer among Atomic Bomb Survivors Exposed to High Radiation Dose / K. Hamatani, H. Eguchi, R. Ito [et al.] // *Cancer Res.* 2008. Vol. 68, № 17. P. 7176–7182.
24. Fusco A., Santoro M. 20 years of RET/PTC in thyroid cancer: clinico-pathological correlations // *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* 2007. Vol. 51, № 5. P. 731–735.
25. Kazakov V. S., Demidchik E. P., Astakhova L. N. Thyroid cancer after Chernobyl // *Nature*. 1992. Vol. 359, № 6397. P. 21.
26. Oncogenic rearrangements of the RET proto-oncogene in papillary thyroid carcinomas from children exposed to the Chernobyl nuclear accident / L. Fugazzola, S. Pilotti, A. Pinchera [et al.] // *Cancer Res.* 1995. Vol. 55, № 23. P. 5617–5620.
27. Klugbauer S., Lengfelder E., Demidchik E. P., Rabes H. M. High prevalence of RET rearrangement in thyroid tumors of children from Belarus after the Chernobyl reactor accident // *Oncogene*. 1995. Vol. 11, № 12. P. 2459–2467.
28. Ret proto-oncogene rearrangement in thyroid cancer around Semipalatinsk nuclear testing site / G. Alipov, M. Ito, Y. Prouglo [et al.] // *Lancet*. 1999. Vol. 354, № 9189. P. 1528–1529.
29. Ret rearrangements in Japanese pediatric and adult papillary thyroid cancers / T. Motomura, Y. E. Nikiforov, H. Namba [et al.] // *Thyroid*. 1998. Vol. 8, № 6. P. 485–489.
30. Nikiforov Y. E., Nikiforova M. N. Molecular genetics and diagnosis of thyroid cancer // *Nat. Rev. Endocrinol.* 2011. Vol. 7, № 10. P. 569–580.
31. Discriminating gene expression signature of radiation-induced thyroid tumors after either external exposure or internal contamination / C. Ory, N. Ugolin, M. Schlumberger [et al.] // *Genes*. 2012. Vol. 3. P. 19–34.
32. In vitro irradiation is able to cause RET oncogene rearrangement / T. Ito, T. Seyama, K. S. Iwamoto [et al.] // *Cancer Res.* 1993. Vol. 53, № 13. P. 2940–2943.
33. Continued expression of a tissue specific activated oncogene in the early steps of radiation-induced human thyroid

carcinogenesis / T. Mizuno, S. Kyoizumi, T. Suzuki [et al.] // *Oncogene*. 1997. Vol. 15, № 12. P. 455–460.

34. Preferential induction of RET/PTC1 rearrangement by X-ray irradiation / T. Mizuno, K. S. Iwamoto, S. Kyoizumi [et al.] // *Oncogene*. 2000. Vol. 19, № 3. P. 438–443.

35. Array comparative genomic hybridisation analysis of gamma-irradiated human thyrocytes / S. P. Finn, P. Smyth, E. O'regan [et al.] // *Virchows Arch*. 2004. Vol. 445, № 4. P. 396–404.

36. Dose-dependent generation of RET/PTC in human thyroid cells after in vitro exposure to gamma-radiation: a model of carcinogenic chromosomal rearrangement induced by ionizing radiation / C. M. Caudill, Z. Zhu, R. Ciampi [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2005. Vol. 90, № 4. P. 364–369.

37. Formation of carcinogenic chromosomal rearrangements in human thyroid cells after induction of double-strand DNA breaks by restriction endonucleases / V. Evdokimova, M. Gandhi, J. Rayapureddi [et al.] // *Endocr. Relat. Cancer*. 2012. Vol. 19, № 3. P. 271–281.

38. DNA breaks at fragile sites generate oncogenic RET/PTC rearrangements in human thyroid cells / M. Gandhi, L. W. Dillon, S. Pramanik [et al.] // *Oncogene*. 2010. Vol. 29, № 15. P. 2272–2280.

39. Gandhi M., Evdokimova V., Nikiforov Y.E. Mechanisms of chromosomal rearrangements in solid tumors: the model of papillary thyroid carcinoma // *Mol. Cell. Endocrinol*. 2010. Vol. 321, № 1. P. 36–43.

40. Differences in the susceptibility to iodine-131-induced thyroid tumours amongst inbred mouse strains / C. Dalke, G. Holz-

wimmer, J. Calzada-Wack [et al.] // *J. Radiat. Res*. 2012. Vol. 53, № 3. P. 343–352.

41. Thyroid cancer risk after thyroid examination with 131I: a population-based cohort study in Sweden / P. W. Dickman, L. E. Holm, G. Lundell [et al.] // *Int. J. Cancer*. 2003. Vol. 106, № 4. P. 580–587.

42. Hahn K., Schnell-Inderst P., Grosche B., Holm L. E. Thyroid cancer after diagnostic administration of iodine-131 in childhood // *Radiat Res*. 2001. Vol. 156, № 1. P. 61–70.

43. Hall P., Mattsson A., Boice J.D., Jr. Thyroid cancer after diagnostic administration of iodine-131 // *Radiat. Res*. 1996. Vol. 145, № 1. P. 86–92.

44. Jargin S. V. On the RET rearrangements in Chernobyl-related thyroid cancer // *J. Thyroid Res*. 2012. Vol. 2012. Article ID 373879.

45. Koterov A.N., Birjukov A.P. Deti likvidatorov avarii na Chernobyl'skoj atomnoj jelektrostantsii. 1: Ocenka principial'noj vozmozhnosti zaregistrovat' radiacionnye jeffekty // *Med. radiologija i radiac. bezopasnost'*. 2012. T. 57. № 1. S. 58–79.

46. Koterov A.N., Birjukov A.P. Deti uchastnikov likvidacii posledstvij avarii na Chernobyl'skoj atomnoj jelektrostantsii. 2: Chastota otklonenij i patologij i ih svjaz' s neradiacionnymi faktorami // *Med. radiologija i radiac. bezopasnost'*. 2012. T. 57, № 2. S. 51–77.

47. Koterov A.N., Biryukov A.P. The possibility of determining of anomalies and pathologies in the offspring of liquidators of Chernobyl accident by non-radiation factors // *Int. J. Low Radiation (Paris)*. 2011. Vol. 8, № 4. P. 256–312.