

Н.І. Афанасьєва,  
О.В. Мужичук

ДУ Інст ит ут медичної  
радіології ім. С.П. Григор'єва  
АМН України, Харків,  
Харківський національний  
медичний університет

# Молекулярно-генетичні аспекти виникнення новоутворів щитоподібної залози.

## Повідомлення 1

Molecular genetic aspects of thyroid neoplasia  
development.  
Communication 1

Теоретичний матеріал, викладений у цьому огляді, ґрунтується на результатах багатьох досліджень, донині проведених у галузі молекулярної біології. Ці роботи дозволяють краще зрозуміти механізми пухлинного росту в тканині щитоподібної залози (ЩЗ), але поки ще не знаходять широкого практичного застосування.

Кожна клітина організму отримує 2 типи сигналів, що регулюють клітинний поділ. Перший стимулює клітинний ріст шляхом вироблення факторів росту. Другий тип сигналів дозволяє клітині пригнічувати власний ріст і ріст навколишніх клітин через регуляторні білки.

Ростові сигнали дозволяють спочиваючій клітині (фаза  $G_0$ ) увійти в клітинний цикл поділу. Перша фаза циклу ( $G_1$ ) вимагає впливу на клітину факторів росту протягом декількох годин, перерва у дії сигналу веде до повернення у фазу  $G_0$  (таку роль виконують епідермальний фактор росту — ЕФР — EGF і фактор росту фібробластів — ФРФ — FGF). Так звані «фактори прогресії» переводять клітину в наступну стадію поділу — S-фазу, під час якої відбувається реплікація ДНК. Таку функцію виконують, наприклад, інсулін та інсуліноподібний фактор росту 1 (IGF 1, ІФР1). Деякі цитокіни, такі як трансформуючий фактор росту  $\beta$  (TGF- $\beta$ , ТФР- $\beta$ ),  $\gamma$ -інтерферон, фактор некрозу пухлин, є антагоністами факторів росту [1, 2].

Молекулярні механізми канцерогенезу тісно пов'язані з активацією шляхів передачі ростових сигналів, отримуваних клітиною.

При випаданні функції деяких генів, втягнутих до регуляції клітинного циклу, клітина втрачає здатність відповідати на сигнали, що пригнічують проліферацію. Такі гени розглядають як супресори пухлинного росту.

Пухлинний ріст є наслідком необоротного порушення роботи цих каскадів регуляції, що може виникнути або при зростанні активності механізмів стимуляції, або при втраті активності інгібіторів клітинного росту. Вважають, що критичною стадією неопластичної трансформації є затримка нормального диференціювання з надлишковою стимуляцією до поділу [3]. Таким чином, унаслідок генетичних ушкоджень у злоякісних клітинах відбувається нерегульована експресія ростових факторів чи компонентів їхнього сигнального шляху [4] або пригнічення механізмів їх інактивації.

Моноклональний характер більшості доброї злоякісних пухлин ЩЗ припускає, що за їхнє виникнення відповідальні молекулярні порушення [5]. Йдеться про активізацію онкогена чи про інактивацію антионкогена. Деякі генетичні аномалії (точкові мутації і перебудови) були виявлені в генах *ras*, *GSP*, *TSH*, *ret* і *trk* та описані різними авторами [6, 7]. Був показаний взаємозв'язок цих мутацій з гістологічними типами пухлин і низкою зумовлених ними біологічних порушень. Більше того, була створена безліч моделей «in vitro» та «in vivo» на трансгенних і нетрансгенних тваринах.

Проліферація нормальних фолікулярних клітин ЩЗ контролюється ззовні факторами

росту, які, впливаючи на мембранні рецептори, запускають різні каскади внутріклітинної передачі сигналу. Для фолікулярних клітин ЦЗ основним фактором проліферації є стимулювальна дія TSH.

При новоутворах ЦЗ виявлена негативна кореляція ступеня диференціювання пухлини та її здатності зв'язувати TSH. Зі втратою диференціювання пухлини знижується експресія не тільки рецептора TSH, але і тиропероксидази, а також транскрипція гена тироглобуліну [8, 9].

У тироциті функціонують 3 типи внутріклітинної передачі сигналу: 1) рецептор — аденілатциклаза — протеїнкіназа А; 2) рецептор — тирозинкіназа; 3) рецептор — фосфорилаза С.

TSH індукує ріст тироїдних клітин за більш високої концентрації, ніж це необхідно для нормального функціонування щитоподібної залози. Стимуляція проліферації тироцитів при впливі TSH здійснюється через аденілатциклазний шлях [10]. Разом з тим TSH активує як аденілатциклазу, так і фосфорилазу С. Активація фосфорилази С приводить до утворення DAG та інозитолтрифосфату. DAG активує протеїнкіназу С, а інозитолтрифосфат збільшує внутріклітинну концентрацію іонізованого кальцію, стимулюючи тим самим клітинну проліферацію [11].

Вплив TSH на фосфорилазу С набагато слабший, ніж на аденілатциклазний шлях, і вимагає набагато більш високої концентрації TSH. Але cAMP активує DAG-синтетазу і тим самим протеїнкіназу С, тобто TSH впливає на цей механізм навіть у фізіологічній концентрації [10].

Вважають, що cAMP блокує проліферацію й одночасно є пусковим сигналом для диференціювання. При розвитку проліферативного процесу з включенням генів проліферативної відповіді сімейства *ras* підвищення внутріклітинного вмісту cAMP спочатку веде до активації протоонкогена *ras*, а згодом до зниження експресії цього гена, як вважають, унаслідок посттранскрипційної регуляції [12]. При вивченні механізмів пухлинної трансформації клітин ЦЗ за участю cAMP була відзначена вибіркова активація каскаду cAMP, що

характеризується ранньою експресією протоонкогена *c-myc* та *ras*. У клітинах злоякісних новоутворів, найімовірніше, порушується взаємодія аденілатциклази з мембраною, що веде до зниження базального рівня cAMP. Неопластична трансформація, як правило, супроводжується вірогідним зниженням вмісту cAMP та чітко вираженим дефектом аденілатциклази, фосфодіестерази, cAMP-залежних протеїнкіназ, транспорту  $Ca^{2+}$  та ін. [13]. Тобто, вважають, що зворотна залежність між внутріклітинним вмістом cAMP і рівнем мітогенної активності є універсальною закономірністю нормального та пухлинного фенотипів [14, 15].

Крім того, TSH модулює дію інших мітогенних факторів: TSH підсилює інсулін-індуковане автофосфорилування рецепторів до інсуліну та IGF 1 (інсуліноподібний фактор росту), підвищує експресію на тироцитах рецепторів до EGF (Epidermal Growth Factor — епідермальний фактор росту), сенсibiliзуючи клітини до впливу цих факторів росту [16].

Під впливом TSH відзначається посилення транскрипції ряду онкогенів: швидкий короточасний підйом транскрипції *c-myc*, підвищення концентрації mRNA, *c-fos* [17, 18].

Мутації внутріклітинного фрагмента рецептора TSH виявлені в автономних гіперфункціонуючих аденомах і поєднуються з високою активністю аденілатциклази.

Зв'язування TSH зі своїм рецептором стимулює за допомогою протеїну *Gαs* фермент аденілатциклазу і збільшує, таким чином, внутріклітинний синтез циклічного AMP (cAMP). Цей вторинний посередник активує cAMP-залежну протеїнкіназу (PKA). Активний фермент фосфорилує групу білків-мішеней і, зокрема, ядерний фактор транскрипції CREB (cAMP responsive element binding protein). Таким чином, cAMP стимулює проліферацію й експресію генів диференціації фолікулярних клітин [19].

У токсичних аденомах було виявлено більше десятка точкових мутацій у ділянці карбоксильного закінчення, які кодуються екзоном-10 та приводять до активації TSH-R [20]. Більшість із цих мутацій розташовані на рівні тре-

тього внутріклітинного домена, у регіоні, що взаємодіє з білком Gas. Активуючі мутації були також виявлені в надмембранному домені. Дослідження трансфекції в клітинній культурі показали, що TSH-R, який містить такі мутації, перебуває в конститутивно активованому стані. У кожному випадку розбіжності в підвищенні базального рівня cAMP, у стимуляції каскадів внутріклітинної передачі сигналу (cAMP чи фосфатизил-інозитольного) і в реакції на стимуляцію TSH залежали від типу мутації.

Ці активуючі мутації були виявлені в «гарячих» вузлах з великим розкидом частот: від менше 10 % до понад 80 % [21]. Такі розбіжності в частотах можна пояснити різним географічним походженням пацієнтів, їх вибором, а також досліджуваними регіонами TSH-R.

Уроджені мутації TSH-R, відмінні від виявлених при токсичних аденомах, були визначені в рідкісних випадках сімейного дифузного токсичного зоба без аутоімунного синдрому [22]. Навпаки, інактивуючі мутації TSH-R були знайдені в надмембранному домені у випадку неонатального гіпотирозу без зоба. Клітини цієї залози не реагували на стимуляцію TSH.

Точкові мутації кодонів 201 (екзон 8) і 227 (екзон 9) гена, що кодує  $\alpha$  домен протеїну Gas (ген GSP), підтримують активний стан білка G навіть за відсутності зв'язку TSH з рецептором [23]. Мутації виявлені в 25–30 % випадків «гарячих» вузлів [24]. Це добре корелює з даними про високу частоту гарячих вузлів при синдромі Mac-Cune Albright, обумовлених уродженою мутацією Gas.

Таким чином, приблизно в 60 % «гарячих» вузлів виявляються мутації або TSH-R, або Gas. Припускають, що в інших випадках аномалії каскаду cAMP можуть бути викликані мутаціями інших регіонів TSH-R, аденілатциклази, протеїнкінази A чи інших білків каскаду. Роль таких мутацій у виникненні «гарячих» вузлів була підтверджена «in vitro», у дослідженнях з укорінення мутантного гена в гетерогенні клітинні культури та «in vitro» на трансгенних мишах [25, 26]. У цих тварин експресія мутантного гена в тканині залози регулювалася промотором бичачого тирогло-

буліну: якщо використовувався аналог гена TSH-R — ген рецептора A2a аденозину, в мишей розвивався ранній гіпертироз з дифузним зобом [25]; якщо використовувався ген GSP, то спостерігався розвиток більш пізнього гіпертирозу, пов'язаного з осередковим гіперфункціонуванням тироїдної тканини, аналогічно токсичній аденомі [27]. Це дозволяє припустити, що, як і у випадку «гарячих» вузлів у людини, необхідна наявність інших генетичних аномалій для виникнення гіперфункціональних вузлів.

Мутації TSH-R [28] і Gas [29] були також виявлені з відносно низькими частотами (менше 10 %) у кількох випадках гіпофункціональних пухлин, аденом і диференційованих раків. У цих пухлинах був підвищений базальний рівень cAMP, що не змінювався (чи дещо збільшувався) після стимуляції TSH [30]. Такі дані припускають, що мутації TSH-R чи Gas можуть відігравати роль і в пухлинному процесі з рідкісними гіпофункціональними ушкодженнями. До того ж, тривале підвищення рівня cAMP провокує посилення росту тироцитів. Ці мутації можуть викликати проліферативну активність клітинного клону, в якій інша, невідома досі аномалія пригнічує механізм саморегуляції, що в нормі обмежує синтез cAMP, і протидіє диференціації тироїдних клітин. Це добре узгоджується з даними про наявність в одній пухлині мутацій gas і GSP [31, 32].

І навпаки, відкриття мутації gas у декількох «гарячих вузлах» може свідчити про розвиток супутнього мікрораку, про існування двох різних клітинних популяцій або про наявність іншої генетичної аномалії, що маскує зумовлене мутацією gas пригнічення диференціації.

Вважається, що мутації TSH-R і протеїну Gas відповідальні за виникнення близько 60 % «гарячих» вузлів. Їхня роль у розвитку гіпофункціональних пухлин більш гіпотетична. Крім того, повідомляють, що зниження експресії TSH-R корелює з поганим прогнозом перебігу раку щитоподібної залози [33]. Крім того, в експерименті на культурі клітин тироїдного раку доведено, що TSH індукує продукцію VEGF, залучаючи швидше протеїнкіназу C, ніж протеїнкіназу A [34].

Вплив ростових факторів на клітини, що накопичили деяку кількість генетичних змін, може призвести до малігнізації. Посилена ростова стимуляція може виникати при підвищеному синтезі факторів росту, постійній активації рецепторів чи ферментів, що беруть участь у внутріклітинній передачі мітогенних сигналів [35].

Вважають, що підсилення інвазивності та здатність до метастазування пухлини може бути зумовлено дією EGF, THGF (Thrombocyte like Growth Factor — тромбоцитарний фактор росту), активністю ангіогенних факторів, зокрема сімейства факторів росту ендотелію судин. Підкреслюють, що менш дозрілі пухлинні клітини більше здатні до метастазування та інвазивного росту за рахунок зменшення міжклітинних контактів [36].

Тироцити виробляють ряд факторів росту (IGF-1, GDNF), що діють пара- і автокринним шляхом та впливають на нейроваскуляризацію і синтез адгезивних молекул, що сприяє проліферації, росту та схильності до метастазування за рахунок зменшення міжклітинних контактів. Продуковані імунними клітинами цитокіни також впливають на тироцити: IL-1 і IL-8 у фізіологічній концентрації мають рістстимулюючий ефект [2, 37].

Відзначають, що індукція синтезу обов'язкового учасника іморталізації неопластичних клітин, білка p53 залежить від присутності T-клітинного мітогена — інтерлейкіну-2 [38].

Інсулін та IGF-1 є синергістами TSH в індукуванні клітинного росту і також модулюють дію інших мітогенних факторів [2]. EGF стимулює проліферацію тироїдних клітин, при цьому відбувається тимчасова втрата їх диференційованої функції. Вплив EGF на тироцити імітується при впливі на клітини фібробластичних ефірів, які є активаторами протеїнкінази C і DAG. Могутнім мітогеном щодо тироцитів є також FGF (фактор росту фібробластів). При імуногістохімічному дослідженні FGF і його рецептор виявляються в тканині тироїдних карцином з частотою 79–80 %, а при вузловому зобі експресія FGF тироцитами визначається лише в 16 % випадків і переважно в клітинах строми [39].

EGF, інсулін і IGF-1 діють через рецептори, що активують тирозинкіназу. EGF мобілізує іонізований кальцій із внутріклітинних депо, а також збільшує його надходження в клітину за рахунок продукції інозитолтрифосфату і, можливо, ряду інших механізмів [40].

Зв'язування EGF цитоплазматичними мембранами визначається в тироїдній тканині навколо вузлових новоутворів, гіперпластичній тироїдній тканині, доброякісних пухлинах, але найбільшою мірою — при недиференційованих раках. І EGF, і його рецептор одночасно визначаються при імуногістохімічних дослідженнях у злоякісних пухлинах і відсутні в нормальній тироїдній тканині і доброякісних пухлинах [41]. Переважання експресії рецепторів EGF у папілярних раках пов'язане з транскрипцією онкогенів c-erb B1 і c-ers B2/neu, що кодують рецептор EGF чи його аналог [42]. Експресія EGF має несприятливе прогностичне значення, оскільки асоційована з високим ризиком рецидиву пухлини [43].

IGF-1 виробляється доброякісними і злоякісними пухлинами в більшій концентрації, ніж у нормальній тироїдній тканині, що свідчить про їх автономію. Відомо, що висока експресія IGF-1 характерна для токсичних аденом ЦЩЗ [44].

Судинний ендотеліальний фактор росту (VEGF), продукований тироцитами, стимулює проліферацію клітин ендотелію і ріст судин. З продукцією цього агента пов'язують накопичення кістозної рідини як в аденомах, так і в колоїдних вузлах [45]. Встановлено, що VEGF продукується також клітинами фолікулярного тироїдного раку, стимулює ангіогенез в пухлині та її зростання. Цей процес може бути блокованим анти-VEGF моноклональними антитілами mAb A 4.6.1 [46], тому розглядається перспектива застосування VEGFmAb в лікуванні резистентних форм папілярної та анапластичної тироїдної карциноми [47, 48]. Встановлено, що VEGF корелює зі стадією пухлинного процесу та несприятливими клінічними факторами прогнозу. При дослідженні VEGF у хворих на генералізовані форми тироїдного раку простежено його підвищення порівняно з хворими без

віддалених метастазів, причому рівень VEGF не відрізнявся у пацієнтів як з віддаленими, так і регіонарними метастазами [49]. Разом з тим, як встановлено, пухлинний ріст залежить від ангиогенезу, і ангиогенез прямо чи опосередковано індукується пухлиною. Дія ангиогенного фактора опосередковується специфічними рецепторами й реалізується за механізмом, що включає протеїназу С [38].

При імуногістохімічному дослідженні в 58 % злоякісних пухлин, на відміну від аденом і нормального епітелію, виявлена експресія TGF- $\beta$ . У фолікулярних карциномах це пов'язано з мутацією H-ras. Очевидно, підвищення рівня цього цитокіну, що пригнічує проліферацію епітелію, пов'язане зі втратою чутливості клітин до його дії [50].

Важливу роль у регуляції росту тироцитів відіграє йод. Механізми, за допомогою яких йодний дефіцит індукує тироїдний ріст, і дотепер є предметом дискусії. Класична точка зору розцінює роль йодного дефіциту в такий спосіб: зниження споживання йоду зменшує синтез і секрецію тироїдних гормонів шляхом інтратироїдної автокринної регуляції, тим самим підвищуючи рівень TSH у крові задовго до того, як відбувається помітне виснаження запасів йоду в тканині залози. TSH є міцним стимулятором проліферативних процесів у щитоподібній залозі, загалом сприяючи злоякісній трансформації клітин [51].

Зростання числа клітин, що діляться, збільшує імовірність активації в них протоонкогенів і порушення діяльності онкосупресорних генів.

На думку [52], існують такі фактори, різною мірою відповідальні за посилення клітинної проліферації в умовах хронічного дефіциту надходження йоду:

1. Підвищення рівня TSH є наслідком порушення синтезу і секреції тироїдних гормонів, що приводять до розвитку субклінічного чи явного гіпотирозу. TSH, у свою чергу, є основним чинником росту і проліферації тироїдних клітин.

2. Збільшення чутливості тироїдних клітин до TSH на фоні дефіциту йоду детерміновано зростанням вмісту двох основних внутріклітинних посередників TSH — cAMP і кальцію.

За цих умов тироїдні клітини мають підвищену порівняно з нормою чутливість до стимулюючої дії TSH.

3. Підсилюється проліферація тироїдних клітин, стимульована EGF. Йодлактон (йодований дериват арахідонової кислоти) пригнічує проліферацію тироїдних клітин. Його вміст в умовах хронічного йодного дефіциту знижується. Механізм гальмування йодлактоном росту клітин здійснюється через зниження специфічної, залежної від EGF продукції інозитолтрифосфату, медіатора, що модулює проліферацію тироїдних клітин [53].

4. Активація ангиогенезу (утворення нових судин) у щитоподібній залозі є характерною рисою йододефіцитного зоба. Дотепер не встановлено фактори, що регулюють ангиогенез у щитоподібній залозі, однак цей процес в умовах йодного дефіциту також може сприяти пухлинному росту.

Ряд епідеміологічних досліджень показав, що хронічний дефіцит йоду сприяє не тільки збільшенню частоти раку щитоподібної залози в популяції, але й зміні співвідношення його основних морфологічних форм. Співвідношення випадків папілярного/фолікулярного раку, що в нормі складає від 4 до 6 у регіонах з адекватним забезпеченням йодом, поступово знижується до 1 у регіонах і країнах зі зниженим споживанням йоду. Разом з тим, проведення йодної профілактики і збільшення споживання йоду відновлює співвідношення морфологічних форм раку [54].

Таким чином, численні дані показують, що дефіцит йоду призводить до зростання захворюваності на рак щитоподібної залози, діючи як «канцероген» і сприяючи утворенню тироїдних пухлин. Цей ефект залежить від тривалості дії йодного дефіциту, його тяжкості і, ймовірно, віку (вплив у дитячому і підлітковому періоді життя). При цьому йодний дефіцит сприяє підвищенню відносної частоти прогностично більш тяжких і злоякісних форм раку (фолікулярного і анапластичного) [55]. Існують й інші погляди щодо відсутності впливу споживання йоду на розвиток тироїдного раку [56].

Разом з тим, треба враховувати, що надлишок йоду може збільшувати частоту автоімун-

ної патології, зокрема, АІТ. Механізм цього ефекту полягає у наступному: підвищена імунітетність насиченого йодом тироглобуліну; ушкодження клітин унаслідок підсиленого перекисного окиснення ліпідів; прямий цитотоксичний ефект надлишку йоду [57]. Зв'язок між різним споживанням йоду та автоімунними захворюваннями щитоподібної залози базується на епідеміологічних дослідженнях про більшу розповсюдженість АІТ в регіонах з достатнім споживанням йоду порівняно з йододефіцитними територіями. На користь цього свідчать такі дані: АІТ відносно рідко зустрічається в популяції з низьким споживанням йоду, призначення йодованого масла пацієнтам із еутироїдним зобом, що мешкають на території з достатнім споживанням йоду, супроводжувалося появою антитіл до тироглобуліну та тиропероксидази фолікулярного епітелію [58]. За даними [59], Т-лімфоцити людей з АІТ проліферують у присутності йодованого, а не в присутності нейодованого тироглобуліну. Циркулюючі органоспецифічні антитіла, кооперуючись на поверхні клітин фолікулярного епітелію, мають цитотоксичну дію на клітини щитоподібної залози, спричиняючи їх деструкцію, що веде до зменшення маси і зниження функції залози з компенсаторною гіпертрофією фолікулярного епітелію. Кооперація автоантитіл з Т-лімфоцитами-кілерами веде до виділення цитотоксичних факторів, що руйнують клітини фолікулярного епітелію, а також звільнення лімфокінів, що беруть участь у ефекті цитотоксичності, безпосередньо руйнуючи клітини-мішені [60].

Тривалий процес автоагресії веде до прогресуючого гіпотирозу і можливого запуску канцерогенезу через TSH і TSH-R-механізми, уже розглянуті нами.

### Література

1. Ranzi V., Meakin S.O., Miranda C. et al. // *Endocrinol.* – 2003. – Vol. 144, № 3. – P. 922–928.
2. Vesely D., Astl J., Lastuvka P. et al. // *Physiol. Res.* – 2004. – Vol. 53, № 1. – P. 83–89.
3. Kimura T., Van Keymeulen A., Gostein J. et al. // *Endocr. Rev.* – 2001. – Vol. 22. – P. 631–656.
4. Takano T., Amino N. // *Thyroid.* – 2005. – Vol. 15. – P. 432–438.
5. Pallante P., Visone R., Ferracin M. et al. // *Endocr. Relat. Cancer.* – 2006. – Vol. 13, № 2. – P. 497–508.
6. Wynford-Thomas D. // *Trends Endocrinol. Metab.* – 1999. – Vol. 3, № 4. – P. 224–231.

7. Ying H., Suzuki H., Furomoto H. et al. // *Carcinogenesis.* – 2003. – Vol. 24, № 9. – P. 1467–1469.
8. Hesse E., Musholt P.B., Potter E. et al. // *Br. J. Cancer.* – 2005. – Vol. 93, № 5. – P. 565–570.
9. Savagner F., Rodien P., Reynier P. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2002. – Vol. 87. – P. 635–639.
10. Santisteban P. // *Ag. Bras. Endocrinol. Metab.* – 2007. – Vol. 51, № 5. – P. 654–671.
11. Paternot S., Ciulonval K., Dumont J.E. // *J. Biol. Chem.* – 2003. – Vol. 278, № 29. – P. 26533–26540.
12. Dammann R., Schagdarsurengin U., Strunnikova M. et al. // *Histol. Histopatol.* – 2003. – Vol. 18, № 2. – P. 665–677.
13. Lee I.S., Hur E.M., Suh B.C. et al. // *Cell Signal.* – 2003. – Vol. 15. – P. 529–537.
14. Roger P. // *Bull. mem. Acad. R. Med. Belg.* – 2004. – Vol. 159, № 5–6. – P. 396–405.
15. Luciani P., Buci L., Conforti B. et al. // *Eur. J. Endocrinol.* – 2003. – Vol. 148. – P. 579–586.
16. Kimura T., Van Keymeulen A., Golstein J. et al. // *Endocr. Relat. Cancer.* – 2001. – Vol. 22, № 5. – P. 631–656.
17. Takano T., Miyauchi H., Yoshida H. et al. // *Cancer left.* – 2005. – Vol. 219. – P. 91–96.
18. Di Cristofaro J., Silvy M., Lanteaume A. et al. // *Endocr. Relat. Cancer.* – 2006. – Vol. 13. – P. 485–495.
19. Ribeiro-Neto F., Leon A., UrbaniBrocard J. et al. // *J. of Biol. Chemistry.* – 2004. – Vol. 279, № 45. – P. 46868–46875.
20. Garcia-Jimenez C., Santisteban P. // *Arg. Bras. Endocrinol. Metab.* – 2007. – Vol. 51, № 35. – P. 654–671.
21. Viacava P., Bocci G., Tonacchera M. et al. // *Thyroid.* – 2007. – Vol. 17, № 3. – P. 191–197.
22. Arturi F., Chiefari E., Tumino S. et al. // *J. Endocrinol. Invest.* – 2002. – Vol. 25, № 8. – P. 696–701.
23. Garcia-Jimenez C., Santisteban P. // *Arg. Bras. Endocrinol. Metab.* – 2007. – Vol. 51, № 5. – P. 1–27.
24. Milgrom E., Mornex R., Arfaillou R. et al. // 2003. – Vol. 187, № 4. – P. 671–682.
25. Yen P.M. // *Reviews in Endocrine.* – 2000. – Vol. 1, № 1–2. – P. 123–129.
26. Gerard A.C., Deneff J.F., Many M.C. et al. // *J. Endocrinol.* – 2003. – Vol. 182. – P. 436–439.
27. Felice M., Lauro R. // *Thyroid Gland Development and Function.* – 2008. – Vol. 10. – P. 1–14.
28. Frau D.V., Lai M.L., Caria P. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2007. – Vol. 103. – P. 462–464.
29. Lazarus J.H., Obuobie K. // *Postgrad. Med. J.* – 2000. – Vol. 76. – P. 529–536.
30. Mitsutake N., Miyagishi M., Mitsutake S. et al. // *Endocrinol.* – 2006. – Vol. 147. – P. 1014–1019.
31. Dumaz N., Marais R. // *Febs J.* – 2005. – Vol. 272. – P. 3491–3485.
32. Jacovelli L., Capobianco L., Saalvatore L. et al. // *Mol. Pharmacol.* – 2001. – Vol. 60. – P. 924–933.
33. Camacho P., Gordon D., Chiefary E. et al. // *Thyroid.* – 2000. – Vol. 10. – P. 1009–1012.
34. Hoffmann S., Hofbauer L.C., Scharrenbach V. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – Vol. 89, № 12. – P. 6139–6145.
35. Zhao J., Leonard C., Brunner E. et al. // *Int. J. Oncol.* – 2006. – Vol. 29. – P. 1041–1051.
36. Hsiao P.J., Lu M.Y., Chiang F.Y. // *J. Endocrinol.* – 2007. – Vol. 195. – P. 265–270.
37. Turner H.E., Harris A.L., Melmed S., Wass J.A. // *Endocr. Rev.* – 2003. – Vol. 24, № 5. – P. 600–632.
38. Агеенко А.И. Новая диагностика рака. — Медицина XXI, 2004. — 407 с.
39. Vasely D., Astl J., Matucha P. et al. // *NeuroEndocrinol. Left.* – 2003. – Vol. 24, № 6. – P. 417–419.
40. Konturek A., Barczynski M., Cichon S. et al. // *Langenbecks Arch. Surg.* – 2005. – Vol. 390, № 3. – P. 216–221.
41. Nikiforov Y.E. // *Endocr. Pathol.* – 2004. – Vol. 15. – P. 319–327.
42. Yeh M.W., Rougier J.P., Park J.W. et al. // *Endocrine-Related Cancer DOI.* – 2006. – Vol. 13, № 4. – P. 1173–1183.
43. Hoffman S., Hofbauer L., Wunderlich A. et al. // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* – 2005. – Vol. 113. – P. 1055.

- 
44. Vella V., Sciacca L., Pandini G. et al. // *Mol. Pathol.* – 2001. – Vol. 54, № 3. – P. 121–124.
  45. Siironen P., Ristimaki N., Narko K. et al. // *Endocrine-Related Cancer* DOI. – 2006. – Vol. 13, № 4. – P. 465–473.
  46. Soh E.Y., Eigelberger M.S., Kim K.J. et al. // *Surgery.* – 2000. – Vol. 128, № 6. – P. 1059–1065.
  47. Bauer A.J., Patel A., Terrell R. et al. // *Ann. Clin. Lab. Sci.* – 2003. – Vol. 33, № 2. – P. 192–199.
  48. Bauer A.J., Terrell R., Doniparthi N.K. // *Thyroid.* – 2002. – Vol. 12, № 11. – P. 953–961.
  49. Tuttle R.M., Fleisher M., Francis G.L., Robbins R.J. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2002. – Vol. 87, № 4. – P. 1737–1742.
  50. Emiko M.S., Garcia L.S., Colquhoun A. et al. // *J. Endocrinol.* – 2006. – Vol. 190, № 1. – P. 141–150.
  51. Lucchi S., Calebiro D., Fillips T. et al. // *Endocrine Abstracts.* – 2006. – Vol. 11. – P. 61.
  52. Vigneri R., Pelizzio V., Squatrio S. et al. Elimination of iodine deficiency disorders in Central and Eastern Europe, the Commonwealth of Independent States and the Baltic States. 1997. WHO/EURO/NUT/98.1. – P. 67–72.
  53. Al-Khafaji F., Witshire M., Fuhrer D. et al. // *J. Mol. Endocrinol.* – 2005. – Vol. 86. – P. 4429–4433.
  54. Horn-Ross P.L., Morris J.S., Lee M. et al. // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* – 2001. – Vol. 10, № 9. – P. 979–985.
  55. Segovia Gomez I., Gallowitsch H.L. et al. // *Thyroid.* – 2004. – Vol. 4. – P. 277–286.
  56. Sehestedt T., Knudsen N., Perrild H. et al. // *Clinical Endocrinol.* – 2006. – Vol. 65, № 2. – P. 229–235.
  57. Simescu M., Varcsi M. et al. // *The Thyroid Gland.* – 1998. – № 2. – P. 35–43.
  58. Papanastation L., Alevizaki M. et al. // *Thyroid.* – 2000. – Vol. 10, № 6. – P. 493–497.
  59. Rose N.R., Rasooly L. et al. // *Environ. Hlth. Perspect.* – 1999. – Vol. 107. – P. 749–752.
  60. Пет унина Н.А. // Проблемы эндокринологии. — 2002. — № 6. — С. 16–21.

Надходження до редакції 16.11.2007.

Прийнято 25.02.2008.

Адреса для листування:

Афанасьєва Наталія Іванівна,  
ДУ Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва АМНУ,  
вул. Пушкінська, 82, Харків, 61024, Україна