

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

Н.І. Афанасьєва,
О.В. Мужичук

ДУ Інститут медичної
радіології ім. С.П. Григор'єва
АМН України, Харків,

Харківський національний
медичний університет

Молекулярно-генетичні аспекти виникнення новоутворів щитоподібної залози.

Повідомлення 2

*Molecular-genetic aspects of thyroid neoplasia
development.*

Communication 2

Онкогени — це сімейство висококонсервативних генів, присутніх у нормальних клітинах організму та потенційно здатних (після мутацій) при кооперації один з одним неопластично трансформувати клітини. Онкогени кодуєть певний білок, активність якого пов'язана з однією зі стадій канцерогенезу, тобто жоден з онкогенів не здатний самостійно здійснити весь процес канцерогенезу, а лише зумовлює певну стадію неопластичної трансформації — іморталізацію, промоцію, індуквання пухлинного фенотипу, підтримку стану трансформації та ін. Основною відмінністю онкогена від антионкогена є фенотиповий ефект — онкоген зумовлює іморталізацію і неопластичну трансформацію, а антионкоген, навпаки, пригнічує поділ і викликає реверсію.

У наш час триває вивчення ролі онкогенів та антионкогенів у тироїдному канцерогенезі. Оскільки в тироциті одним з механізмів внутріклітинної передачі сигналу є шлях рецептор — тирозинкіназа, вивчення взаємовідношень між останньою та онкогенами важливе для отримання нових знань щодо багаторівневих механізмів тироїдного канцерогенезу. Встановлено, що передача сигналу багатьма рецепторами з тирозинкіназною активністю відбувається за допомогою протеїнів *ras*. Це, наприклад, рецептор EGF і його альтернативний ліганд TGF, рецептори IGF1 та NGF (Nerve Growth Factor) [1].

Протеїн *ras*, що активується різними шляхами, стимулює поділ і пригнічує диференціа-

цію фолікулярних клітин. Приблизно в 40 % випадків добро- і злоякісних пухлин щитоподібної залози (ЩЗ) була показана активація онкогена *ras* внаслідок точкової мутації. Таке порушення найчастіше виявляється в цих пухлинах, що припускає думку про його провідну роль у тироїдному онкогенезі [2].

Якщо в інших пухлинах людини домінує мутація лише одного гена із сімейства *ras*: *Ki-ras* — при раках підшлункової залози і прямої кишки, *N-ras* — при злоякісних гемопатіях чи *H-ras* — при раках сечового міхура [3], то у випадку пухлин ЩЗ мутації трьох генів *ras* (*H*, *Ki* і *N-ras*) виявляються з частістю 11–15 % [2, 4]. Встановлено, що переважне ушкодження якого-небудь з критичних кодонів (кодони 12, 13 і 61) і складових їх нуклеотидів відсутнє [5].

Ці мутації були виявлені однаково часто в аденомах, диференційованих і анапластичних раках. Мутації *ras* були зафіксовані як у ізольованих макро- і мікрофолікулярних аденомах, так і в багатовузлових зобах. Таким чином, мутації гена *ras* можуть виявлятися з високою частотою в доброякісних пухлинах тканини щитоподібної залози.

Частість мутацій *ras* у диференційованих раках різна від випадку до випадку і складає 0–60 %. Цей феномен пояснюється не чутливістю застосовуваних методик, а скоріше зовнішніми факторами, такими як вміст йоду в їжі. Так, у країнах, де вміст йоду в їжі недостатній, частість мутацій *ras* підвищена [6].

У пухлинах, які виникли у людей, що в дитинстві зазнали зовнішнього опромінювання ділянки шкіри, загальна частість мутацій *ras*, роль кожного з трьох генів *ras*, їх критичні кодони і нуклеотидний склад ідентичні показникам, що спостерігаються в спонтанних новоутворах. Відмінністю є майже повне переважаєння трансверсій у радіаційно зумовлених пухлинах [7].

Нарешті, мутації *ras* були виявлені в кількох «гарячих» вузлах. У деяких пухлинах мутований ген *ras* є ампліфікованим, що призводить до його гіперекспресії. Отже, можливо, що точкова мутація гена *ras* провокує нестабільність геному з феноменом ампліфікації генів [8].

Аргументи на користь провідної ролі мутованого гена *ras* у неопластичному процесі ЦЗ були отримані в дослідженнях із укорінюванням мутованого гена *ras* *in vitro* у фолікулярні клітини [9]. Він стимулював проліферацію тироцитів і призводив до втрати чи значного зменшення експресії маркерів диференціації, таких як тироглобулін, пероксидаза, а звідси — до зменшення фіксації йоду у фолікулярному епітелії [10].

Експерименти на трансгенних мишах з використанням мутованого гена *ras* (*H-ras* або *Ki-ras*), експресія якого у тканині ЦЗ регулювалася промотором гена тироглобуліну (бика чи щура), дозволили спостерігати розвиток або гіперплазії залози і папілярного раку [11, 12], або аденоми і фолікулярного раку [13].

В цих експериментах, як і при гіпофункціональних пухлинах, спостерігали послаблення експресії маркерів диференціації. Мало відомо про механізми, за допомогою яких активовані в результаті мутації протеїни *ras* стимулюють поділ і пригнічують диференціацію клітин. Була показана взаємодія мутованого гена *ras* з факторами транскрипції *TT1* і *РАХ-8*, що контролюють експресію тироглобуліну й пероксидази [14].

Відзначають, що алель *a2* протоонкогена *c-Ha-ras-1* можна розглядати як генетичний маркер ризику розвитку злоякісних пухлин ЦЗ.

Ці дані підтверджують роль мутованого гена *ras* як першопричини розвитку пухлин ЦЗ усіх гістологічних типів. Але можливе існування інших невідомих дотепер генетичних

аномалій, що визначають гістологічний тип пухлини.

Останнім часом визначено роль онкопротеїну *Her2/new* відносно перебігу та біологічних властивостей пухлин, зокрема нейроендокринної системи, що підтверджує роль гіперплазії С-клітин у розвитку медулярного раку ЦЗ [15]. Імуногістохімічне дослідження експресії *Her2/new* за низькодиференційованої та анапластичної тироїдної карциноми свідчить про кореляцію між зниженням експресії онкопротеїну *Her2/new* та зменшенням диференціації пухлинних клітин, що відображує їх агресивні біологічні властивості [16]. Дослідженнями останніх років встановлено провідну роль онкогенів у перебігу тироїдної карциноми, зокрема у процесах метастазування. Так, простежено зв'язок експресії *Her2/new* з розвитком віддалених метастазів диференційованих тироїдних раків. Встановлено пряму кореляцію між *Her2/new* та наявністю віддалених метастазів, що відкриває нові можливості в лікуванні поширених високодиференційованих тироїдних раків [17], особливо за наявності йодонегативних метастазів.

Зниження експресії *nm23-N1* (ген супресії метастазування) корелює з високою метастатичною активністю диференційованої фолікулярної карциноми та з поганим прогнозом перебігу захворювання [18].

У цитоплазмі клітин диференційованої тироїдної карциноми у 70% пацієнтів виявлено середній та високий ступінь експресії *hTERT* — месенджера RNA (mRNA). Встановлено, що експресія *hTERT* пов'язана з *ki-67*, що свідчить про асоціацію теломеразної активності з клітинною проліферацією у процесі туморогенезу [19].

Певну роль у тироїдному канцерогенезі відіграє й дизаггерин — канцерасоційований глікопротеїн клітинної мембрани, що є інгібітором Є-кадгерину — первинного медіатора клітинної адгезії в епітеліальних клітинах і промотором метастазування. Експресія дизаггерину була значно вищою при недиференційованому тироїдному раці та корелювала з експресією Є-кадгерину. Ступінь експресії останнього був високоасоційованим з прогно-

зом, розміром пухлини, метастазами в лімфатичні вузли та легені [20].

Треба підкреслити, що при неопластичній трансформації клітин відбувається активація фосфорилування багатьох білків з участю різноманітних протеїнкіназ, і насамперед — тирозинкіназ, які є продуктами онкогенів.

Ген *ret*, локалізований у хромосомному регіоні 10q 11.2, є членом підродини генів, що кодують мембранний рецептор, який контролює активність тирозинкінази. Протеїн *ret* складається з надмембранного домена з дистальною частиною, гомологічною кадгеринам, з проксимальною частиною, багатою цистеїном, трансмембранного домена і внутріклітинного домена з тирозинкіназною активністю. Його лігандом є GDNF (Glial cell line Derived Neutrophic Factor). У нормі ген експресований у С-клітинах ЩЗ й у надниркових залозах, але не у фолікулярних клітинах.

Активація гена *ret* була показана в експериментах із трансфекцією і винятково у папілярних раках ЩЗ, що дало недузї назву «*ret-PTC*» (Papillary Thyroid Cancer) [21].

Онкоген *ret-PTC* утворюється в результаті внутрі- чи міжхромосомної перебудови [22]. На сьогодні описано три типи перебудов, що стосуються *ret*.

Загальна частість перебудов *ret-PTC* у спонтанних папілярних раках становить 2,5—35 %, відповідно до різних джерел. Перебудови *ret-PTC* частіше виявляють у папілярних раках у пацієнтів молодших 30 років, ніж у пухлинах осіб більш пізнього віку [23]. Частість цих мутацій у папілярних раках дітей України і Білорусі, опромінених внаслідок Чорнобильської катастрофи, складає близько 60 % [24].

Роль радіації, віку, в якому людина зазнала опроміювання, і взаємодії цих факторів, відповідальних за підвищену частість мутацій у пухлинах, що виникли після Чорнобильської катастрофи, залишаються об'єктами вивчення. Перебудови *ret-PTC1* і *ret-PTC3* зустрічаються з близькими значеннями частот; *ret-PTC2* виявляється значно рідше.

Слід зазначити, що перебудови, які стосуються *ret*, були виявлені тільки в папілярних раках ЩЗ. Аналізи інших спонтанних (не радіа-

ційно зумовлених) пухлин залози на наявність мутацій *ret*, так само, як і аналізи пухлин інших органів, дали негативний результат [25].

Японські автори описали активацію *ret* у 4 з 19 вивчених аденом ЩЗ, але не виключають можливості наявності у цих випадках асоційованого папілярного мікрораку [26]. Також не було виявлено жодного випадку перебудови *ret-PTC* у тироїдних аденомах індивідів, опромінених у дитинстві.

Отримані результати свідчать про те, що перебудова *ret* є первинною подією в онкогенезі папілярних раків [27].

Провідну роль *ret-PTC* у тироїдному канцерогенезі було доведено й експериментально. Так, у трансгенних мишей, у тканині ЩЗ яких експресія *ret-PTC1* регулювалася промотором бичачого чи щурячого тироглобуліну, розвивався білатеральний папілярний рак, ідентичний такому раку людини [25, 28, 29]. У випадку інтеграції невеликої кількості копій трансгена розвиток раку був запізнитим і нестабільним. Трансфекція *ret-PTC 1* у тироцити клітинних ліній, отриманих від щурів, призводила до втрати клітинами здатності до диференціювання і до росту, що не залежав від контролю TSH. Однак клітини не були цілком трансформовані при введенні онкогенів *ret-PTC* і *ras*. Ці дані підтверджують необхідність взаємодії онкогена *ret-PTC* з іншими онкогенами для прогресування пухлини.

Не виключено, що при передачі сигналу каскад протеїну *ret* перетинається на якому-небудь етапі з каскадом *ras*.

Ген *trk*, подібно гену *ret*, є частиною підродини генів, що кодують мембранний рецептор з тирозинкіназною активністю. Він розташований у довгому плечі хромосоми 1. Білок *trk* є рецептором NGF (Nerve Growth Factor — нервового фактора росту), і в нормі його експресія характерна тільки для нейронів периферичних гангліїв [30].

Активація гена *trk* відбувається завдяки хромосомній перебудові, у результаті якої домен тирозинкінази гена *trk* з'єднується з 5'-кінцем постійноактивного гена, що, як у випадку з *ret-PTC*, служить промотором. У результаті утворюється конститутивно активований химерний ген. Перебудова може бути

внутрихромосомною і формувати один ген, як у випадку з геном нем'язового тропоміозину (*trk*), чи два химерних гени (*trk 1* і *trk 2*), якщо зачіпається ген *tpr* (*translocated promoter region*) [31]. Міжхромосомні перебудови також були виявлені *in vivo* та *in vitro*, зокрема із залученням гена, названого *tag* (*trk Activating Gene*), локалізованого в хромосомі 3 [32]. Усі сайти розривів з'являються в тому самому локусі гена *trk*. Перша хромосомна перебудова, що дозволила схарактеризувати ген *trk*, стосувалася гена тропоміозину і була виявлена при раці прямої кишки людини. Перебудови із залученням гена *trk* виявляються тільки у випадках папілярних раків ЦЗ з частістю у 2 рази меншою від мутації гена *ret* [33].

Ген *met* також кодує трансмембранний білок з тирозинкіназною активністю — рецептор HGF (*Hepatocyte Growth Factor*) чи SF-HGF (*Scatter Factor*); HGF-SF — сильний мітоген, що зумовлює також мобільність клітин і здатність проникати в деякі клітинні системи [34].

Гіперекспресія рецепторного білка *met*-HGF виявляється в 70 % випадків папілярних раків [35]. Вважається, що в них гіперекспресія *met*-HGF зумовлює ріст і метастазування пухлини [36, 37].

Галектин-1 та галектин-3 (бетагалактозид-зв'язуючий лектин) є посередниками взаємодії поверхні клітин з екстрацелюлярним матриксом. У кількох імуногісто- та цитохемічних дослідженнях [38, 39] показано, що галектин-3 відсутній у нормальній тироїдній тканині, гіперпластичних вузлах при вузловому зобі та фолікулярних аденомах. Водночас він експресується в папілярних карциномах, метастатично уражених лімфатичних вузлах, фолікулярних та анапластичних карциномах, а також у частині медулярних карцином. Експресія галектину-1 спостерігається у папілярних та анапластичних карциномах і відсутня або слабка у фолікулярних карциномах та аденомах [40, 41]. Повідомляється, що тканина нормальної ЦЗ, зобнозмінена та гіперфункціонуюча тироїдна тканина у більшості випадків позбавлена галектину-3 [42]. Поєднана експресія останнього і СЕА (карциноембріонального антигену) у тканині медуляр-

ного тироїдного раку розцінюється як можливість їх аутокринної кооперації в прогресії пухлини [43]. Таким чином, галектини можна було б розглядати як перспективні маркери малігнізації. Вважають, що галектин-3 можна застосовувати як диференційно-діагностичний маркер між фолікулярною карциною та фолікулярною аденомою, оскільки чутливість цього тесту при фолікулярній карциномі дорівнювала 93,8 % [44, 45]. Але цьому суперечать інші дані [46–48], згідно з якими експресія галектину-3 спостерігається в уражених тироїдитом ділянках нормальної чи доброякісно зміненої тканини ЦЗ і в третині фолікулярних аденом.

Найважливішим антионкогеном чи геном-супресором росту пухлини є ген, що кодує білок, з назвою «*p53*» (назва характеризує масу цього білка в кілодальтонах). Ген *p53*, що кодує нуклеарний фосфопротейн, розташований на хромосомі 17p13 і має 11 екзонів. До того ж він є одним з генів іморталізації (першої стадії канцерогенезу) та бере участь у переході клітини, що перебуває у стані спокою, до проліферації, здійснює негативну регуляцію розмноження клітин під впливом негативних чинників зовнішнього середовища, викликає зупинку клітинного циклу або апоптоз, тим самим запобігає накопиченню в популяції клітин з генетичними змінами, зокрема й онкогенними. Ген *p53* відіграє одну з провідних ролей у регуляторному контролі нормальної клітинної проліферації, охороняючи соматичні клітини від накопичення геномних мутацій. Аномалії гена *p53* — один з факторів невинної пухлинної прогресії, що веде до виникнення та відбору все агресивніших пухлинних клонів клітин. За ушкодження ДНК при різних впливах, зокрема радіаційному, рівень *p53* зростає і зупиняє клітини у фазі G₀-клітинного циклу [49]. Це дозволяє ДНК відновлюватися, блокуючи передачу мутантного гена дочірнім клітинам. Клітини, що втратили нормально функціонуючий *p53*, можуть трансформуватися в пухлинні [50, 51]. Тому в клітинах злякисних новоутворів людини часто виявляють мутації в білку *p53*, що порушують його функціонування [52]. При зміні нормальних функцій *p53* у клітині, яка мала б загинути, почи-

нається безконтрольний поділ, що веде до виникнення пухлини. Якщо p53 нормальний, система апоптозу (запрограмованої клітинної загибелі) різко знижує частість ракових захворювань [53, 54].

Мутації p53 особливо часто трапляються при пухлинах ЦЗ, гострому лейкозі, раці шлунка і кишечника. Високий рівень p53 характерний для ракових клітин і може бути визначений за допомогою чутливих імуногістохімічних методів. Близько 98 % мутацій p53 пов'язані з ділянками між клонами 126–306, зафіксованими на екзонах 5–8 [55]. У нормальній тироїдній тканині і при фолікулярних аденомах ЦЗ мутації p53 практично не виявляються, тоді як усі анапластичні раки характеризуються мутаціями p53 у кодоні 273 (заміна глутаміну на аргінін) [56].

При диференційованих папілярних раках мутації відбуваються зрідка і виражаються заміною глутаміну на аргінін у кодоні 173. Накопичення p53 у папілярних тироїдних раках пов'язане з поетапним дедиференціюванням цих пухлин [57].

Нормальні тироїдні клітини при впливі на них іонізуючої радіації, ультрафіолетового випромінювання й інших факторів відповідають збільшенням експресії p53 і, таким чином, не відбувається патологічної клітинної проліферації. Навпаки, клітини, що несуть мутантні гени p53, при впливі згаданих чинників відповідають посиленням поділом і здатні до акумуляції генетичних дефектів, притаманних туморогенезу. Мутації p53 найчастіше виявляються на пізніх стадіях раку ЦЗ, а сполучення їх з активацією gas- і CaS-протоонкогенів свідчить про підвищену агресивність раку [58].

Частість зустрічальності мутацій p53 відрізняється в різних географічних зонах і може бути пов'язана з наявністю чи відсутністю йодного дефіциту. Так, у регіонах з йодним дефіцитом мутації p53 поширені більшою мірою [59, 60].

Мутації гена p53 були виявлені доволі часто (від 22 до 83 %) при анапластичних і малодиференційованих раках [56, 58]. Навпаки, вони практично не виявляються у випадках диференційованих раків. Це свідчить про те, що такі мутації становлять один з головних

молекулярних механізмів прогресії в напрямку анапластичних раків [61, 62]. Мутації гена p53 приводять до пригнічення експресії генів клітинної диференціації [63], тоді як білок bcl-2 експресує у диференційованих і відсутній у анапластичних раках [64, 65].

Гомолог p53 — p63 експресується як при папілярних карциномах, так і при тироїдиті Хашимото і не виявляється в нормальній тироїдній тканині, при вузловому зобі та онкоцитарній фолікулярній аденомі. Експресію p63 розглядають як фактор потенційного зв'язку між цими захворюваннями [66, 67]. Через пригнічення протипухлинної активності p53 p63 може зумовлювати прогресію диференційованих тироїдних раків [68]. З геном p53 пов'язаний і антионкоген p33(ING1b), більше того, кооперація p33(ING1b) з p53 спричиняє адекватну активність останнього. Супресія p33(ING1b) виявлена при таких злоякісних пухлинах, як меланобластома, семінома та папілярна тироїдна карцинома [69].

MDM2 являє собою протеїн, що комплексується з p53 і інактивує його, що швидше за все призводить до збільшення експресії генасупресора росту пухлини з неспроможними функціями. Зазвичай при імуногістохімічному дослідженні експресія даного протеїну виявляється в тканині раків ЦЗ і відсутня в тканині доброякісних новоутворів.

Треба підкреслити, що дотепер відсутня єдина схема тироїдного канцерогенезу. Це пояснюється значною кількістю не до кінця вивчених механізмів, які сприяють клітинній проліферації, накопиченню молекулярних факторів, що зумовлюють порушення клітинного поділу, експресії мутованих генів, послабленню ефекту антионкогенів, активації ангиогенезу, тощо. Разом з тим доведено, що одним з провідних і пускових механізмів проліферації фолікулярних клітин ЦЗ є стимулююча дія TSH. Стимуляція проліферації тироцитів при впливі TSH здійснюється аденілатциклазним шляхом. Неопластична трансформація, як правило, супроводжується вірогідним зниженням вмісту cAMP та чітко вираженим дефектом аденілатциклази, фосфодіестерази, cAMP-залежних протеїнкіназ, транспорту Ca²⁺ і т. ін. Тобто, вважають, що зворотна

залежність між внутріклітинним вмістом cAMP і рівнем мітотичної активності є універсальною закономірністю нормального та пухлинного фенотипів. Крім того, TSH модулює дію інших мітогенних факторів, під його впливом відбувається посилення транскрипції ряду онкогенів. Вплив ростових факторів на тироцити, що накопичили деяку кількість генетичних змін, може призвести до малігнізації. Разом з тим, підвищений синтез факторів росту, постійна активація каскаду ферментів, що беруть участь у передачі мітогенних сигналів у тироцити, теж активують посилену ростову стимуляцію. Фактори зовнішнього середовища — як то вплив радіаційного чинника, йодний дефіцит, а також результати його надлишку можуть викликати порушення гормоногенезу, зміни у системі гіпоталамус—гіпофіз—ЩЗ з гіперпродукцією TSH та всіма ефектами, що з цього випливають. Порушення в імунній системі та тривалий процес аутоагресії, пов'язані з розвитком аутоімунної патології ЩЗ, призводять до прогресуючого гіпотирозу і можливого запуску канцерогенезу через TSH, TSH-R, аденілатциклазні механізми, активацію онкогенів, послаблення дії антионкогенів через накопичення відповідних генних мутацій.

Таким чином, проведені в світі дослідження дозволяють краще зрозуміти механізм канцерогенезу в ЩЗ, хоч в цій проблемі залишається чимало нерозв'язаних питань. Разом з тим, практичні аспекти таких досліджень використовуються мало, попри те, що втілення їх у практичну медицину може допомогти не тільки у первинній діагностиці, наприклад, анапластичних та малодиференційованих тироїдних раків. Подальше вивчення молекулярно-генетичних аспектів тироїдного канцерогенезу стане в нагоді не тільки для своєчасної діагностики віддалених метастазів, а й в патогенетичному лікуванні, особливо низькодиференційованих, місцевопоширених та генералізованих форм тироїдного раку.

Література

- Goretzki P.E., Lyons J., Stacy-Phipps S. et al. // *World J. of Surg.* – 1992. – Vol. 16, № 4. – P. 576–581.
- Fenton C., Anderson J., Lukes Y. et al. // *J. Endocrin. Invest.* – 1999. – Vol. 22, № 10. – P. 781–789.
- Kim J., Reber H., Dry S. et al. // *Gut.* – 2006. – Vol. 55. – P. 1598–1605.
- Kimura E.T., Nikiforova M.N., Zhu Z. et al. // *Cancer Res.* – 2003. – Vol. 63. – P. 1454–1457.
- Foukakis T., Au A.Y., Wallin G. et al. // *J. Clin. Endocrin. Metab.* – 2006. – Vol. 91. – P. 1143–1149.
- Banito A., Pinto A.E., Espadinha C. et al. // *J. Clin. Endocrinol.* – Vol. 67, № 5. – P. 706–711.
- Hou P., Liu D., Shan Y. et al. // *Clin. Cancer Res.* – 2007. – Vol. 13, № 4. – P. 1161–1170.
- Ouyang B., Knauf J.A., Smith E.P. et al. // *Clin. Cancer Res.* – 2006. – Vol. 12, № 6. – P. 1785–1793.
- Cyniak-Magierska A., Brzeziaska E., Januszkiewicz-Caulier J. et al. // *Exp. Clin. Endocrin. Diabet.* – 2007. – Vol. 115. – P. 594–599.
- Satarpia L., El-Naggar A.K., Cote G.J. et al. // *J. Clin. Endocrin. Metab.* – 2007. – Vol. 93. – P. 1278–1284.
- Knostman K.A.B., Jhiang S.M., Capen C.C. // *Vet. Pathol.* – 2007. – Vol. 44. – P. 1–14.
- Puxeddu E., Zhao G., Sttringer J.R. et al. // *Mutat. Res.* – 2005. – Vol. 570. – P. 7–32.
- Vasko V., Ferrand M., Di Cristofaro J. et al. // *J. Clin. Endocrin. Metab.* – 2003. – Vol. 88. – P. 2745–2752.
- Shimura H., Suzuki H., Miyazaki A. // *Cancer Res.* – 2001. – Vol. 61, № 9. – P. 3640–3646.
- Ensinger C., Prommegger R., Kendler D. et al. // *Anticanc. Res.* – 2003. – Vol. 23, № 3B. – P. 2241–2243.
- Ensinger C., Prommegger R., Kendler D. et al. // *Ibid.* – P. 2349–2353.
- Kremser R., Obrist P., Spizzo G. et al. // *Virchows Arch.* – 2003. – Vol. 442, № 4. – P. 322–328.
- Zafon C., Obiols G., Castellvi J. et al. // *J. Clin. Endocrin. Metab.* – 2001. – Vol. 86, № 8. – P. 3975–3980.
- Chou S.J., Chen C.M., Harn H.J. et al. // *J. Surg. Res.* – 2001. – Vol. 99, № 1. – P. 75–83.
- Sato H., Ino Y., Miura A. et al. // *J. Clin. Endocrin. Metab.* – 2003. – Vol. 88, № 9. – P. 4407–4412.
- Kim D.W., Hwang J.H., Suh J.M. et al. // *Molecul. Endocrinol.* – 2003 – Vol. 17, № 7. – P. 1382–1394.
- Wang J., Knauf J.A., Basu S. et al. // *Ibid.* – P. 1425–1436.
- Elisei R., Romei C., Vorontsova T. et al. // *J. Clin. Endocrin. Metab.* – 2001. – Vol. 86, № 7. – P. 3211–3216.
- Ярмоленский Д.Г., Писарчик А.В., Демидчик Ю.Е., Картель Н.А. // *Мед. последствия Чернобыльской катастрофы. 15 лет спустя: Матер. Междунар. науч.-практ. конф. (Гомель, 4–6 апр., 2001).* – Гомель, 2001. – Т. 1. – С. 194–197.
- Фюрер Д. // *Междунар. эндокрин. журн.* – 2007. – Т. 3, № 9. – С. 114–119.
- Kmagai A., Namba H., Saenko V.A. et al. // *J. Clin. Endocrin. Metab.* – 2004. – Vol. 89. – P. 4280–4284.
- Kimura E.T., Nikiforova M.N., Zhu Z. et al. // *Cancer Res.* – 2003. – Vol. 63. – P. 1454–1457.
- Jhiang S.M., Sagartz J.E., Tong O. et al. // *Endocrinol.* – 1996. – Vol. 137. – P. 375–378.
- Santoro M., Chiappetta G., Cer-Rato A. // *Oncogene.* – 1996. – Vol. 12. – P. 1821–1826.
- Barbacid M., Lamballe F., Pulido D., Klein R. // *Biochem. Biophys. Acta.* – 1991. – Vol. 1072. – P. 115–127.
- Greco A., Pierotti M.A., Bon-Garzone I. et al. // *Oncogene.* – 1992. – Vol. 7. – P. 237–242.
- Greco A., Mariani C., Miranda C. et al. // *Mol. Cell. Biol.* – 1995. – Vol. 15. – P. 6118–6127.
- Gimm O. // *Cancer Letters.* – Vol. 163, № 2. – P. 143–156.
- Dremier S., Taton M., Coulouval K. et al. // *Endocrinol.* – 1994. – Vol. 135. – P. 135–140.
- Scarpio S. et al. // *J. Pathol.* – 2003. – Vol. 199. – P. 243–250.
- Belfiore A., Gangemi P., Costantino A. et al. // *J. Clin. Endocrin. Metab.* – 1997. – Vol. 82, № 7. – P. 2322–2328.
- Wasenius V.M., Hemmer S., Karjalainen-Lindsberg M.L. et al. // *Am. J. Surg. Pathol.* – 2005. – Vol. 29. – P. 544–549.
- Gasbarri A., Martegani M.P., Prete F.D. et al. // *J. of Clin. Oncol.* – 1999. – Vol. 17, № 11. – P. 3494–3502.
- Lioed R.V. // *Endocr. Pathol.* – 2001. – Vol. 12, № 3. – P. 255–257.

40. Herrmann M.E., LiVolsi V.A., Pasha T.L. et al. // *Archiv. of Pathol. and Laborat. Med.* – 2002. – Vol. 126, № 6. – P. 710–713.
41. Martins L., Matsuo S.E., Ebina K.N. et al. // *J. Clin. Endocrin. Metab.* – 2002. – Vol. 87, № 10. – P. 4806–4810.
42. Niedobitek C., Niedobitek F., Lindenberg G. et al. // *Pathol.* – 2001. – Vol. 22, № 3. – P. 205–213.
43. Cvejic D., Savin S., Golubovic S. et al. // *Histopathol.* – 2000. – Vol. 37, № 6. – P. 530–535.
44. Martins L., Matsuo S.E., Ebina K.N. et al. // *J. Clin. Endocrin. Metab.* – 2002. – Vol. 87, № 10. – P. 4806–4810.
45. Saggiorato E., Cappia S., De Giuli P. et al. // *Ibid.* – 2001. – Vol. 86, № 11. – P. 5152–5158.
46. Orlandi F., Saggiorato E., Pivano G. et al. // *Cancer. Res.* – 1998. – Vol. 58, № 14. – P. 3015–3020.
47. Cvejic D., Savin S., Paunovic I. et al. // *Anticanc. Res.* – 1998. – Vol. 18, № 4A. – P. 2637–2641.
48. Gaffney R.L., Carney J.A., Sebo T.J. et al. // *Am. J. Surg. Pathol.* – 2003. – Vol. 27, № 4. – P. 494–498.
49. Mazzatti D.J., Lee Y.J., Helt C.E. et al. // *Am. J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 28, № 1. – P. 43–50.
50. Bar J., Blander G., Damalas A. et al. // *Cancer Res. and Ther.* – 2002. – Vol. 92. – P. 174–175.
51. Lev Bar-Or, Maya R., Segel L.A. et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci.* – 2000. – Vol. 97. – P. 11250–11255.
52. Rorive S., Eddafali B., Fernandes S. et al. // *Mod. Pathol.* – 2002. – Vol. 15, № 12. – P. 1294–1301.
53. Baroni T.E., Wang T., Hua Q. et al. // *Genetics.* – 2004. – Vol. 101. – P. 4930–4935.
54. Zambetti Gerard P. *The p53 Tumor Suppressor Pathway and Cancer.* – Springer, 2005. – 246 p.
55. Malaguarnera R., Vella V., Vignery R. et al. // *Endocr. Relat. Cancer.* – 2007. – Vol. 14, № 1. – P. 43–60.
56. Aiello A., Pandini G., Frasca F. et al. // *Endocrinol.* – 2006. – Vol. 15. – P. 1667–1671.
57. Malaguarnera R., Mandarino A., Mazzone E. et al. // *Endocr. Relat. Cancer.* – 2005. – Vol. 12, № 4. – P. 953–971.
58. Nadir R. F. *P-53 and other cell cycle regulators // Molecular Basis of Thyroid Cancer* edited by Nodir R Farid. – Kluwer Academic Publishers, 2004. – 144 p.
59. Ramirez M.J., Puerto S., Galofre P. et al. // *Carcinogenesis.* – 2000. – Vol. 21, № 8. – P. 1581–1586.
60. Paunovic I. // *Arch. of Oncol.* – 2003. – Vol. 11, № 3. – P. 171–172.
61. Hassan I., Wunderlich A., Burchert A. et al. // *Anticanc. Res.* – 2006. – Vol. 36, № 2A. – P. 1171–1176.
62. Fagin J.A. // *Trans. Am. Clin. Climatol. Assoc.* – 2005. – Vol. 116. – P. 259–271.
63. Podtcheko A., Ohtsuru A., Tsuda S. et al. // *J. of Clin. Endocrin. Metab.* – 2002. – Vol. 88, № 4. – P. 1889–1896.
64. Aksoy M., Giles Y., Kapran Y. et al. // *Acta chir. Belg.* – 2005. – № 6. – P. 644–648.
65. Junichi K.Y., Sumiko O., Yutaka Y. et al. // *Canc. chemother. Pharmac.* – 2006. – Vol. 58, № 4. – P. 460–470.
66. Burstein D.E., Nagi C., Wang B.Y. et al. // *Hum. pathol.* – 2004. – Vol. 35, № 4. – P. 465–473.
67. Unger P., Ewart M., Wang B.Y. et al. // *Ibid.* – 2003. – Vol. 34, № 8. – P. 764–769.
68. Malaguarnera R., Mandarino A., Mazzone E. et al. // *Endocr. Relat. Cancer.* – 2005. – Vol. 12, № 4. – P. 953–971.
69. Nouman G.S., Angus B., Lunec J. et al. // *Hybrid. Hybridom.* – 2002. – Vol. 21, № 1. – P. 1–10.

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