

М. П. Каплиева

*УО «Гомельский государственный медицинский университет»,
г. Гомель, Беларусь*

Для выявления опухолевых поражений щитовидной железы (ЩЖ) используются клинические, лабораторные, инструментальные и цитологические методы исследования. Наиболее современными являются молекулярно-генетические исследования.

На тканевом уровне молекулярно-генетические изменения исследуются методами иммуногистохимии и иммуноцитохимии. Эти методы основаны на способности антител связываться со строго определенными антигенами, против которых они выработались, и позволяют не только определить наличие в ткани определенного антигена, но и оценить его локализацию в тканях (в ядре, цитоплазме, цитоплазматической мембране, в межклеточном матриксе). Анализ генетических нарушений проводится на основе полимеразной цепной реакции амплификации ДНК и ее модификаций, позволяющей выделить структурные и функциональные изменения генов.

Молекулярные механизмы канцерогенеза тесно связаны с активацией путей передачи ростовых сигналов, получаемых клетками. Каждая клетка организма получает два типа таких сигналов. Первый тип стимулирует клеточный рост путем выработки факторов роста, второй – позволяет клетке ингибировать собственный рост и рост окружающих клеток через регуляторные белки [3]. На ростовую активность тиреоидных клеток оказывает влияние ряд факторов: онкогены и онкопротекторы, гены-супрессоры опухолевого роста (p53, Rb), тиротропный гормон (ТТГ) и его рецептор, факторы роста, интерлейкины (ИЛ).

Протоонкогены – нормальные гены клеток, участвующие в регуляции процессов пролиферации и дифференцировки, активация которых может вызывать неопластическую трансформацию. Активированные протоонкогены называются клеточными онкогенами. Известны четыре основных механизма активации онкогенов: инсерционная активация (встраивание в геном клетки вирусных генов); транслокация участков хромосом, несущих

протоонкогена; амплификация генов; точечные мутации. При активации онкогенов происходит синтез кодируемых ими белков – онкопротенинов. Онкогены могут кодировать факторы роста, рецепторные тирозинкиназы или другие энзимы, выполняющие митогенную функцию. Известно множество онкогенов и онкопротенинов: *c-myc*, *c-fos*, *c-jun*, *Ras*-протенины, *Ret/PTC*, *TRK-T1*, *Met*.

c-myc – ядерные протенины, принимающие участие в процессе транскрипции. Различные нарушения в них обнаруживаются при раке ЩЖ, например 5-делеция в *c-myc*. Протоонкогены *c-fos*, *c-jun* являются генами быстрого реагирования в регуляции экспрессии специфических генов – мишеней. Выявление *c-fos*, *c-jun* составляет 60 % при раках ЩЖ и 90 % при доброкачественных опухолях.

Посредством *Ras*-протенинов тирозинкиназа стимулирует специфические внутриклеточные взаимодействия. Выявлено три группы *Ras*-онкогенов – *H-ras* или *p21*, *K-ras*, *N-ras*, которые локализованы в определенных хромосомных участках. Частота мутаций *Ras*-онкогенов зависит от йодной обеспеченности, воздействия канцерогенных веществ, облучения. Мутации *Ras*-онкогенов часто наблюдаются в микрофолликулярных аденомах и практически отсутствуют в макрофолликулярных. Частота встречаемости мутаций *Ras*-онкогенов составляет 33 % при аденомах ЩЖ, 50 % при микрофолликулярных опухолях, 60 % при недифференцированном раке.

Ret/PTC-протоонкоген кодирует тирозинкиназу рецепторного типа. При перестройке онкогена в результате хромосомного перекреста на участке длинного плеча 10-й хромосомы активируется тирозинкиназа, участвующая в передаче митогенного сигнала. Неактивная форма *Ret/PTC*-протоонкогена определяется в парафолликулярных клетках, а его активированная форма экспрессируется в клетках папиллярного рака и в опухолях, имеющих папиллярно-фолликулярную структуру. Папиллярные тиреоидные карциномы, экспрессирующие *Ret/PTC*, не демонстрируют агрессивного биологического поведения и имеют благоприятный прогноз. В настоящее время установлено, что точечные наследственные мутации онкогена *Ret/PTC* ассоциированы с синдромами МЭН 2А, 2В и семейной медулярной тиреоидной карциномой. Такие мутации передаются аутосомно-доминантным путем.

TRK-T1-протоонкоген кодирует рецептор для ростового фактора нервов. В результате активации *TRK-T1* увеличивается активность тирозинкиназы, участвующей в передаче митогенного сигнала. Перестройки *TRK-T1*-протоонкогена обнаруживаются в 50 % папиллярных раков ЩЖ. *TRK-T1* вовлечен в патогенез некоторых наследственных синдромов, связанных с патологией нервной системы.

Met-протоонкоген кодирует рецептор к фактору роста гепатоцитов (скаттер-фактору). Этот фактор, связываясь с *Met*, усиливает активность рецепторной тирозинкиназы. Экспрессия активированного онкогена сопряжена с агрессивным биологическим поведением опухоли и высоким риском метастазирования. *Met* обнаруживается в 70-75 % папиллярных раков ЩЖ, в 25 % – фолликулярных. В доброкачественных опухолях и в нормальной тиреоидной ткани экспрес-

сия Met не определяется, однако 1-3 % стромальных клеток доброкачественных образований демонстрируют наличие фактора роста гепатоцитов.

При выпадении функции генов-супрессоров, вовлеченных в регуляцию клеточного цикла, клетка теряет способность отвечать на подавляющие пролиферацию сигналы. Важнейшим геном-супрессором роста опухоли является ген, кодирующий белок p53. Ген p53 играет одну из ведущих ролей в регуляторном контроле нормальной клеточной пролиферации, предохраняя соматические клетки от накопления геномных мутаций. В случае повреждения ДНК уровень p53 возрастает и останавливает деление клетки. Это позволяет ДНК восстанавливаться, блокируя передачу мутантного гена дочерним клеткам. Клетки, утратившие нормально функционирующий p53, могут трансформироваться в опухолевые. Поэтому в клетках злокачественных новообразований человека обнаруживают мутации в белке p53. При изменении нормальной функции p53 клетка, которая должна была погибнуть, начинает бесконтрольно делиться, и таким образом возникает опухоль [2]. Тиреоидные клетки, несущие мутантный p53, отвечают усиленным делением и способны к аккумуляции генетических дефектов, характерных для туморогенеза. Мутации p53 чаще всего обнаруживаются на поздних стадиях рака ЩЖ и распространены в большей степени в регионах с йодным дефицитом.

Rb, как и ген p53, функционирует как ростовой супрессор. Снижение и (или) исчезновение Rb- белка ведет к развитию опухолей и вносит в ДНК код ряд изменений. Мутантный Rb обнаруживается в 55 % тиреоидных раков, но никогда не выявляется при доброкачественных опухолях.

ТТГ является промотором пролиферации тироцитов и модулирует действие других митогенных факторов: усиливает инсулининдуцированное аутофосфорилирование рецепторов к инсулину и ИФР-1, повышает экспрессию на тироцитах рецепторов к эпидермальному фактору роста, стабилизируя клетки к воздействию этих факторов. Под воздействием ТТГ отмечается усиление транскрипции ряда онкогенов: быстрый и кратковременный подъем транскрипции c-myc, повышение концентрации m-RNAs-c-fos [1]. При опухолях ЩЖ выявлена отрицательная корреляция степени дифференцировки опухоли и ее способности связывать ТТГ. Мутации внутриклеточного фрагмента рецептора ТТГ обнаружены в автономных аденомах и сопряжены с высокой активностью аденилатциклазы.

Снижение содержания йода понижает секрецию тиреоидных гормонов, тем самым повышая уровень ТТГ задолго до истощения запасов йода в ЩЖ. Выявлен прямой рост-стимулирующий эффект йодного дефицита через нитратитироидные механизмы независимо от уровня ТТГ. Дефицит йода влияет на морфологию ЩЖ, в частности на размер фолликулов. Повышение ТТГ без нарушения процесса органификации йода ведет к образованию макрофолликулярных структур, а в сочетании с нарушенным захватом йода – к формированию микрофолликулярных изменений.

Воздействие ростовых факторов на клетки, накопившие мутации, может привести к малигнизации. Тироциты вырабатывают факторы роста: ИФР-1, фактор роста фибробластов (ФРФ), сосудистый эндотелиальный фактор роста

(VEGF), оказывающие влияние на неоваскуляризацию и синтез адгезивных молекул, что способствует пролиферации и росту. Иммуные клетки вырабатывают цитокины, оказывающие воздействие на тироциты. ИЛ-1, ИЛ-8 в физиологической концентрации имеют рост-стимулирующий эффект, а трансформирующий фактор роста – (ТФР- β) ингибирует функцию тироидных клеток.

ИФР-1 вырабатывается доброкачественными и злокачественными опухолями в большей концентрации, чем в нормальной тироидной ткани. Высокая экспрессия ИФР-1 характерна для токсических аденом щитовидной железы. Мощным митогеном в отношении тироцитов является ФРФ. Он обнаруживается в ткани тироидных карцином с частотой 80 %, а при узловом зобе лишь в 16 % случаев и преимущественно в клетках стромы.

VEGF стимулирует пролиферацию клеток эндотелия и рост сосудов. С его продукцией связывают накопление кистозной жидкости в аденомах и в коллоидных узлах. 58 % злокачественных опухолей демонстрируют при иммуногистохимии в отличие от аденом и нормальной эпителии экспрессию ТФР- β . Повышение уровня этого цитокина, ингибирующего пролиферацию эпителии, связано с потерей чувствительности клеток к его действию.

Таким образом, в патогенезе тироидных новообразований участвуют различные факторы. Анализ данных по проблеме патогенеза рака ЩЖ позволяет представить процесс развития опухолей как результат экзогенных и эндогенных взаимодействий. Возникновение рака ЩЖ – это многоэтапный процесс, и подробные исследования каждого из этапов дают новые сведения