

Получена: 17 ноября 2018 / Принята: 25 декабря 2018 / Опубликовано online: 30 апреля 2019

УДК 616-006.55-441

## **ФОРМИРОВАНИЕ ОЧАГОВ P53 СВЯЗАННОГО БЕЛКА 1 В ОПУХОЛЯХ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: АКТИВАЦИЯ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ НЕСТАБИЛЬНОСТИ В ТЕЧЕНИИ КАНЦЕРОГЕНЕЗА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**

**Жанна У. Козыкенова**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0001-7420-2279>

**Бекболат А. Жетписбаев**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-8903-8560>

**Галия Т. Нурмадиева**, <http://orcid.org/0000-0001-8720-349X>

**Найля М. Уразалина, Лаура А. Ибрагимова**

<sup>1</sup> Кафедра патологической физиологии им.Т.А. Назаровой,  
НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан.

**Введение:** К настоящему времени достигнуты большие успехи в изучении молекулярно-клеточных механизмов канцерогенеза, установлении роли онкогенов и антионкогенов в развитии опухолей различной локализации, в том числе и РЩЖ. Подавляющее число доброкачественных и злокачественных опухолей щитовидной железы развивается из фолликулярного эпителия, которые имеют разную степень дифференцировки, разные морфогенетические и биохимические особенности, клиническое течение и прогноз.

**Цель:** проведение поиска научной информации по активации генетической нестабильности в течении канцерогенеза щитовидной железы.

**Стратегия поиска:** Поиск источников проводился на базе Pubmed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), с помощью специализированной поисковой системы Google Scholar и в электронной научной библиотеке CyberLeninka. Глубина поиска составила 13 лет: с 2004 по 2017 годы. Использовались следующие ключевые запросы: adenoma, oncocytes, expression, thyroid, 53BP1. *Критерии включения:* публикации, находящиеся в полнотекстовом доступе; статьи на английском, русском языках, проведенные исследования на территории ближнего и дальнего зарубежья. *Критерии исключения:* статьи, описывающие единичные случаи; статьи, опубликованные ранее 1991 года; резюме докладов. Было всего найдено источников 1533, из которых для последующего анализа отобраны 75.

**Результаты поиска:** Анализ литературных данных показал, что фолликулярная аденома (ФА) является наиболее часто встречающейся формой опухоли ЩЖ и встречается у 4-7% взрослого населения [12]. ФА развивается как в интактном органе, так и на фоне каких-либо патологических изменений, прежде всего узлового зоба и хронического аутоиммунного тиреоидита [49]. Один из самых сложных аспектов изучения Гюртле-клеточных опухолей - определить, является ли поражение доброкачественным или злокачественным. Первоначально считали, что клетка Гюртле является результатом старческих изменений в щитовидно-фолликулярно-эпителиальной клетке, потому что клетки Гюртле чаще встречаются у пожилых лиц. Скорее всего, это предположение недалеко от истины. Клетки Гюртле менее активны, чем фолликулярные клетки, выработка ими тиреоглобулина ограничено. В тоже время они демонстрируют высокий уровень окислительных ферментов [41]. Многочисленные исследования показали, что все формы неоплазии щитовидной железы, скорее всего, имеют онкоцитарный компонент. В частности, Trovisco V et al. (2004) было установлено, что мутации BRAF FV600E обнаруживаются во многих РТСс обычного типа, и в онкоцитарных вариантах РТС, в то время как в онкоцитарных фолликулярных вариантах папиллярного рака эта аномалия не выявляется [65,66].

**Обсуждение результатов поиска:** Для совершенствования прогнозирования онкоцитарных фолликулярных аденом щитовидной железы наряду с традиционными методами необходимо включить методы молекулярной генетики, так как, создают возможности для диагностики болезней на уровне изменённой структуры ДНК, позволяют выяснять локализацию наследственных нарушений. Молекулярно-генетические методы могут выявить мутации, связанные с заменой даже одного/единственного основания.

**Ключевые слова:** аденома, онкоциты, экспрессия, щитовидная железа.

### Summary

## **FORMATION OF FOCI OF P53 BOUND PROTEIN 1 IN THYROID TUMORS: ACTIVATION OF GENETIC INSTABILITY DURING THYROID CARCINOGENESIS. LITERATURE REVIEW**

**Zhanna U. Kozykenova**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0001-7420-2279>

**Bekbolat A.Zhetpisbaev**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-8903-8560>

**Galiya T. Nurmadieva**, <http://orcid.org/0000-0001-8720-349X>

**Nailya M. Urazalina, Laura A. Ibraqimova**

<sup>1</sup> The Department of Pathological physiology named after T.A. Nazarova,  
Semey Medical University, Semey, Republic of Kazakhstan

**Introduction:** In our days big successes have been reached in studying of molecular–cellular mechanisms in carcinogenesis, establishing the role of oncogenes and antioncogenes in the development of tumors with various localization, including thyroid cancer. The vast majority of benign and malignant tumors of the thyroid gland develops from the follicular epithelium, which have different degrees of differentiation, different morphogenetic and biochemical features, clinical course and prognosis.

**Objective:** to conduct a search for scientific information on the activation of genetic instability in the course of thyroid carcinogenesis.

**Search strategy:** The search for sources was carried out on the basis of Pubmed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), using the specialized search engine Google Scholar and in the electronic scientific library CyberLeninka. Search depth was 13 years: from 2004 till 2017. The following key queries were used: adenoma, oncocytes, expression, thyroid, 53BP1. Inclusion criteria: publications that are in full-text access; articles in English, Russian, studies conducted in the near and far abroad. Exclusion criteria: articles describing isolated cases; articles published before 1991; summary of reports. A total of 1533 sources were found, of which 75 were selected for further analysis.

**Search results:** Analysis of the literature data showed that follicular adenoma (FA) is the most common form of thyroid tumors and occurs in 4-7% of the adult population [12]. FA develops both in the intact organ and on the background of any pathological changes, especially nodular goiter and chronic autoimmune thyroiditis [49]. One of the most difficult aspects of studying Hurthle's cell tumors is to determine whether the lesion is benign or malignant. Initially, it was believed that Hurthle's cell is the result of senile changes in the thyroid follicular-epithelial cell, because Hurthle's cells are more common in the elderly. Most likely, this assumption is not far from the truth. Hurthle's cells are less active than follicular cells, their production of thyroglobulin is limited. At the same time, they demonstrate a high level of oxidative enzymes [41]. Numerous studies have shown that all forms of thyroid neoplasia are likely to have an oncocytic component. In particular, Trovisco V et al. (2004) it was found that BRAF FV600E mutations are found in many common types of PTCs and in oncocyte variants of PTC, while this anomaly is not detected in oncocytic follicular variants of papillary cancer [65,66].

**Discussion of the search results:** For prognosis improving of oncocyte follicular adenomas of the thyroid glands with traditional methods, it is necessary to include molecular genetics methods, create possibilities to diagnose diseases at the level of altered DNA structure, allow to determine localization of hereditary disorders. Molecular genetic methods can identify mutations which connected associated even with the replacement of one / single basis.

**Key words:** adenoma, oncocytes, expression, thyroid gland.

Түйіндеме

## **ҚАЛҚАНША БЕЗІ ІСІКТЕРІНДЕ P53-БАЙЛАНЫСТЫРУШЫ НӘРУЫЗ 1 ОШАҚТАРЫНЫҢ ҚАЛЫПТАСУЫ: ҚАЛҚАНША БЕЗІ КАНЦЕРОГЕНЕЗІНДЕ ГЕНОМДЫ ТҰРАҚСЫЗДЫҚТЫҢ БЕЛСЕНДІЛІГІ. ӘДЕБИЕТТЕРДІ ШОЛУ**

**Жанна У. Козыкенова** <sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0001-7420-2279>

**Бекболат А. Жетписбаев** <sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-8903-8560>

**Галия Т. Нурмадиева** <sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0001-8720-349X>

**Найля М. Уразалина** <sup>1</sup>, **Лаура А. Ибрагимова** <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Т.А. Назарова атындағы патологиялық физиология кафедрасы,  
КеАҚ «Семей медицина университеті»,  
Семей қ, Қазақстан Республикасы.

**Кіріспе:** Қазіргі таңда канцерогенездің молекулярлық-жасушалық механизмдерін зерттеуде үлкен қадамдар жасалды, әртүрлі локализациялық ісіктердің онкогендер мен антионкогендердің, оның ішінде қалқанша безінің қатерлі ісігінің дамытудағы рөлі анықталды. Қалқанша безінің ісігі мен қатерлі ісіктерінің басым көпшілігі әр-түрлі дәрежелі дифференциациялық, морфогенетикалық және биохимиялық ерекшеліктері, клиникалық ағымы және болжауы фолликулярлық эпителийден дамиды.

**Мақсаты:** Қалқанша безінің канцерогенезінде генетикалық тұрақсыздықты белсендіру туралы ғылыми ақпараттарды іздестіруді жүргізу.

**Іздеу стратегиясы:** Дерек көздерін іздестіру PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) негізінде жүргізілді, арнайы Google Scholar іздеу жүйесі және CyberLeninka электрондық ғылыми кітапханасы арқылы жүзеге асырылды. Іздеу тереңдігі 13 жыл болды: 2004 жылдан 2017 жылға дейін. PubMed-те мынадай негізгі түйінде сөздер қолданылды: adenoma, oncocytes, expression, thyroid, 53BP1. *Қосу критерийлері:* толық мәтінді қол жетімді жарияланымдар; жақын және алыс шет елдерде жүргізілген зерттемелер бойынша ағылшын, орыс тілдеріндегі мақалалар. *Алу өлшемдері:* жалғыз жағдайларды сипаттайтын мақалалар; 1991 жылға дейін жарияланған мақалалар; есептер жиынтығы. Барлығы 1533 дерек көзі анықталды, олардың 75-і талдау үшін алынды.

**Іздеу нәтижелері:** Әдеби деректерді талдау бойынша фолликулярлық аденома (ФА) қалқанша безі ісіктерінің ең таралған түрі және ересек тұрғындардың 4-7% -ында кездесетіндігін көрсетті [12]. Фолликулярлық аденома интакты мүшелерде, кез-келген патологиялық өзгерістерде, әсіресе түйінді зобта және созылмалы аутоиммунды тиреоидиттің фонында дамиды [49]. Гюртле-жасушалық ісіктерін зерттеудің ең күрделі аспектілерінің бірі - зақымданудың қатерлі ісік немесе қатерлі емес екендігін анықтау.

Бастапқыда, Гюртле жасушасы қалқанша безінің фолликулярлық-эпителий жасушасындағы қартаю өзгерістерінің нәтижесі деп есептелді, себебі Гюртле жасушалары қарттарда жиі кездеседі. Бәлкім, бұл болжам ақиқаттан алыс емес. Гюртле жасушалары фолликулярлық жасушалардан гөрі белсенді емес, себебі, оларда триоглобулиннің өндірілуі шектелген. Сонымен қатар, олар тотығу ферменттерінің жоғары деңгейін көрсетеді [41].

Көптеген зерттемелер бойынша қалқанша безі неоплазияларының барлық түрлері онкоцитикалық компоненттерге ие екендігін көрсетті. Атап айтқанда, Trovisco V et al. (2004 ж.) BRAF FV600E мутациясы PTCs көптеген қарапайым түрлерінде және PTC-ның онкоцитарлық түрлерінде табылғанымен, бұл аномалия папиллярлы онкоцитарлы фолликулярлық түрлерінде анықталмаған [65,66].

**Іздеу нәтижелерін талқылау:** Қалқанша безінің онкоцитарлық фолликулярлы аденомасын болжауды жақсарту үшін дәстүрлі әдістермен бірге молекулярлық генетика әдістерін қосу қажет, себебі олар өзгертілген ДНҚ құрылымының деңгейінде ауруларды диагностикалауға, тұқымқуалаушылық бұзылулардың локализациясын анықтауға мүмкіндік береді. Молекулалық генетикалық әдістер тіпті бір/ жалғыз құрылымын ауыстыруымен байланысты мутацияны анықтай алады.

**Түйінді сөздер:** аденома, онкоциттер, экспрессия, қалқанша без.

### Библиографическая ссылка:

Козыкенова Ж.У., Жетписбаев Б.А., Нурмадиева Г.Т., Уразалина Н.М., Ибрагимова Л.А. Формирование очагов P53 связанного белка 1 в опухолях щитовидной железы: активация генетической нестабильности в течении канцерогенеза щитовидной железы. Обзор литературы // Наука и Здравоохранение. 2019. 2 (Т.21). С. 25-37.

Kozykenova Zh.U., Zhetpisbaev B.A., Nurmadieva G.T., Urazalina N.M., Ibraqimova L.A. Formation of foci of P53 bound protein 1 in thyroid tumors: activation of genetic instability during thyroid carcinogenesis. Literature review. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2019, (Vol.21) 2, pp. 25-37.

Козыкенова Ж.У., Жетписбаев Б.А., Нурмадиева Г.Т., Уразалина Н.М., Ибрагимова Л.А. Қалқанша безі ісіктерінде р53-байланыстырушы нәруыз 1 ошақтарының қалыптасуы: қалқанша безі канцерогенезінде геномды тұрақсыздықтың белсенділігі. Әдебиеттерді шолу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2019. 2 (Т.21). Б. 25-37.

### Введение

К настоящему времени достигнуты большие успехи в изучении молекулярно-клеточных механизмов канцерогенеза, установлении роли онкогенов и антионкогенов в развитии опухолей различной локализации, в том числе и РЩЖ. Подавляющее число доброкачественных и злокачественных опухолей щитовидной железы развивается из фолликулярного эпителия, которые имеют разную степень дифференцировки, разные морфогенетические и биохимические особенности, клиническое течение и прогноз.

В реакции ДНК на повреждение (DDR) стал важным фактором в подавлении опухолевого процесса. Например, аномальные или неправильные DDR могут привести к геномной нестабильности в клетках, ведущих к злокачественности [69-70]. 53BP1 принадлежит к семейству эволюционно родственных белков DDR в С-конце белка BRCA1 домена [35,45].

Развитие рака может быть вызвано накоплением генетических изменений и нарушений двойной цепи ДНК, которые могут вызвать нестабильность генома. 53BP1 является ядерным белком, который быстро локализуется в участках ДНК двухнитевых разрывов и активирует р53 вместе с другими киназами, который играет ключевую роль в DDRs, включая задержки клеточного цикла, репарации ДНК и апоптоза [50,55,68].

**Цель:** проведение поиска научной информации по активации генетической нестабильности в течений канцерогенеза щитовидной железы.

**Стратегия поиска:** Поиск источников проводился на базе Pubmed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), с помощью специализированной поисковой системы Google Scholar и в электронной научной библиотеке CyberLeninka. Глубина поиска составила 13 лет: с 2004 по 2017 годы. Использовались следующие ключевые запросы: adenoma, oncocytes, expression, thyroid, 53BP1. **Критерии включения:** публикации, находящиеся в полнотекстовом доступе; статьи на английском, русском языках, проведенные исследования на территории ближнего и дальнего зарубежья. **Критерии исключения:** статьи, описывающие единичные случаи; статьи, опубликованные ранее 1991 года; резюме докладов. Было всего найдено источников 1533, из которых для последующего анализа отобраны 75.

### Результаты поиска

Анализ литературных данных показал, что фолликулярная аденома (ФА) является наиболее часто встречающейся формой опухоли ЩЖ и встречается у 4-7% взрослого населения [12]. Один из самых сложных аспектов изучения Гюртле-клеточных опухолей – определить, является ли поражение доброкачественным или злокачественным. Первоначально считали, что клетка Гюртле является результатом старческих изменений в

щитовидно-фолликулярно-эпителиальной клетке, потому что клетки Гюртле чаще встречаются у пожилых лиц. Скорее всего, это предположение недалеко от истины. Клетки Гюртле менее активны, чем фолликулярные клетки, выработка ими тиреоглобулина ограничено. В тоже время они демонстрируют высокий уровень окислительных ферментов [41]. Многочисленные исследования показали, что все формы неоплазии щитовидной железы, скорее всего, имеют онкоцитарный компонент. В частности, Trovisco V et al. (2004) было установлено, что мутации BRAF FV600E обнаруживаются во многих PTCs обычного типа, и в онкоцитарных вариантах PTC, в то время как в онкоцитарных фолликулярных вариантах папиллярного рака эта аномалия не выявляется [65,66].

#### Обсуждение результатов поиска

Для совершенствования прогнозирования онкоцитарных фолликулярных аденом щитовидной железы наряду с традиционными методами необходимо включить методы молекулярной генетики, так как, создают возможности для диагностики болезней на уровне изменённой структуры ДНК, позволяют выяснять локализацию наследственных нарушений. Молекулярно-генетические методы могут выявить мутации, связанные с заменой даже одного/единственного основания.

Понятие узловой зоб в тиреопатологии является клиническим и в какой-то степени собирательным, поскольку узловые формы зоба представляют собой разнообразную по своему составу группу, которая включает в себя как опухолевые, так и неопухолевые образования, формирующиеся на фоне различного функционального состояния ЩЖ [19]. Узлы могут появляться в неизменной ЩЖ или на фоне диффузного зоба, могут быть одиночными или множественными [56]. Каждый их узлов в многоузловом зобе может стать клинически значимым по показателям роста, размера и функциональным характеристикам [11].

Узловые поражения щитовидной железы (ЩЖ) выявляются у 3 % населения, но лишь в 1% случаев являются проявлением рака щитовидной железы (РЩЖ) [16]. В последнее десятилетие многие авторы отмечают количественное увеличение аденом в структуре узловых образований ЩЖ. Одновременно приводятся данные и о качественных изменениях: увеличение числа больных с множественными аденомами, а также с сочетанной патологией – аденомы с узловым коллоидным зобом, аутоиммунным тиреоидитом и раком ЩЖ. Обращает на себя внимание устойчивая динамика роста патологии щитовидной железы у беременных [3,10].

Всё большее число пациентов с фолликулярной неоплазией (ФН) ЩЖ обращаются к хирургу на доклинических стадиях заболевания, когда новообразование занимает незначительную часть доли железы [1].

Развитию аденомы щитовидной железы способствуют неадекватная реакция на активность гипотиза, сбои в работе вегетативной системы, гормональный дисбаланс, генетическая предрасположенность, работа на вредном

производстве, экологические факторы. Показано, что среди населения, проживающего в районе размещения предприятий цветной металлургии, заболеваемость тиреоидной патологией почти в 2,5 раза превышает заболеваемость на остальной территории города, что, возможно, является следствием загрязнения окружающей среды отходами производства, в частности тяжелыми металлами, являющимися, по-видимому, струмогенными факторами [4]. Результаты ультразвукового и аутопсийных исследований показали, что распространенность узловых поражений щитовидной железы значительно выше и составляет, по отдельным данным, около 50 %, особенно в возрасте старше 50 лет. У женщин узлы в щитовидной железе выявляются в 2–4 раза чаще, при этом заболеваемость прямо пропорциональна возрасту. Только около 10 % узлов сопровождаются клинической симптоматикой. При изучении возрастной морфологии щитовидных желез у людей, проживающих в эндемичных по зобу регионах, узлы обнаруживаются только у 4,2 % обследованных лиц в возрасте 30–50 лет. В районах с тяжелой эндемией данный показатель достигает 49,5 % [20,21]. По данным Л.А. Тимофеевой [24] автономная аденома наиболее часто встречается среди населения, постоянно проживающего в кремниевом биогеохимическом субрегионе, в котором обнаруживаются умеренный недостаток йода и высокая концентрация кремнезема в почвах (99,6%), растворенной кремниевой кислоты в природных водах (до 26,5 мг/л) и кремния в виде биолитов в растениях (до 2,0 вес %). В последние годы лет благодаря большому числу экспериментальных, клинических и эпидемиологических исследований была выявлена эссенциальность Se в физиологии и патологии щитовидной железы [29]. Выделяют несколько гистологических вариантов фолликулярной аденомы (ФА) ЩЖ: микро-, нормо- и макрофолликулярную [18]. Также описаны солидно-трабекулярная, а также некоторые редкие формы этой опухоли (Гюртлеклеточная из клеток Ашкенази, атипическая, токсическая, светлоклеточная, из С-клеток, аденолипома, аденохондрома). Исследователями приводятся редкие наблюдения не эпителиальных доброкачественных опухолей ЩЖ: соединительнотканые (фибромы, ангиомы, лимфомы) и нейрогенные (невриномы, параганглиомы) [23]. Папиллярные аденомы не выделяют в отдельную группу аденом и расценивают как папиллярную форму рака ЩЖ [26]. За счет описанных изменений ядра выглядят как притертые часовые стекла (отчетливые контуры ядерной мембраны и прозрачность внутреннего содержимого вследствие распыления хроматина) [2].

В настоящее время остается справедливым заключение о том, что в щитовидной железе сложно провести различие между гиперпластическими и неопластическими состояниями, а также между доброкачественными и злокачественными опухолями [9]. Определение характера фолликулярной неоплазии является сложнейшей диагностической проблемой, прежде всего для морфолога. Трудности столь велики, что такой признанный специалист в этой области как



Baloch Z.W. [31] называют фолликулярные поражения щитовидной железы «погибелью (проклятием) для патолога» и «серой зоной цитологии при тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ)». Происходит это потому, что тиреоциты фолликулярных аденом и гиперпластических узлов по морфологическим характеристикам неотличимы от клеток фолликулярной карциномы, и дифференцировать доброкачественные и злокачественные опухоли возможно лишь по экспансии в окружающие ткани или инвазии в сосуды [30]. Фолликулярный вариант папиллярного рака - ранее относился к фолликулярным ракам [5,6]. Опухоль состоит из фолликулов (микро- или макрофолликулов или содержит оба их типа), клетки которых обладают особенностями, характерными для папиллярного рака, в частности метастазированием в шейные лимфоузлы, причем метастазы имеют папиллярное строение. Некоторые исследователи также отмечают, что клиническое течение этого вида карциномы обычно сходно с клиникой классического папиллярного рака. Иногда же они проявляют черты, присущие как фолликулярным, так и папиллярным опухолям и тогда их называют - гибридные опухоли [32,33]. Тонкоигольная аспирационная биопсия не может различать клетки аденомы и карциномы Гюртле, потому что эти различия зависят от демонстрации капсульной и/или сосудистой инвазии гистопатологического исследования. Поэтому только цитопатолог может поставить диагноз поражения клетки Гюртле опухоли [15].

Фолликулярный вариант медуллярной карциномы - крайне редкая опухоль, продуцирующая кальцитонин. Наличие фолликулярных структур в медуллярной карциноме может быть объяснено захватом соседних фолликулов инвазивной медуллярной карциномой, однако не исключается и истинная фолликулярная дифференцировка С-клеточной опухоли [7].

Фолликулярная неоплазия (ФН) - это группа новообразований, цитологическая картина которых характеризуется преобладанием в пунктате фолликулярных структур с полиморфизмом или без него. Частота встречаемости фолликулярной неоплазии, по данным ТАБ, составляет 10-15% среди всех узловых образований ЩЖ. В подавляющем большинстве случаев речь идет о доброкачественных образованиях. Тем не менее, примерно в 1 из 10-15 случаев ФН оказывается высокодифференцированным фолликулярным раком [25]. Фолликулярная аденома (ФА) является наиболее часто встречающейся формой опухоли ЩЖ и встречается у 4-7% взрослого населения [12]. Обращает на себя внимание устойчивая динамика роста патологии щитовидной железы у беременных [8]. ФА развивается как в интактном органе, так и на фоне каких-либо патологических изменений, прежде всего узлового зоба и хронического аутоиммунного тиреоидита [48]. Как правило, ФА имеет тенденцию к медленному росту внутри капсулы в течение многих лет. Со временем развивается фиброзная капсула, и аденома становится более плотной по сравнению с тканью железы. В редких случаях возникшее в опухолевом узле спонтанное кровоизлияние может вызвать увеличение размеров узла, местную

болезненность и напряжение [17]. Вероятность малигнизации ФА одинакова у женщин и мужчин. Вероятность малигнизации достоверно выше при размерах узла больше 3 см в диаметре [22]. Фолликулярная аденома щитовидной железы может через некоторое время обрести токсическую форму со всеми ее последствиями. Токсическая аденома составляет около 1% от всех фолликулярных аденом [13]. Они могут быть одиночными и множественными, чаще имеют нормо- или микрофолликулярное строение.

Наибольший интерес представляют новообразования Гюртле-клеток. В частности, существует мнение, что узелки клеток Гюртле при тиреоидите могут быть расценены и как метастатические, так и как неопластические [39]. К онкоцитарной патологии относят доброкачественные (аденомы клеток Гюртле, опухоли гранулированных клеток) и злокачественные (карцинома клеток Гюртле) новообразования, варианты папиллярного рака щитовидной железы, а также онкоцитарный вариант медуллярного рака. Многочисленные споры вызывали новообразования клеток Гюртле в плане отнесения их к доброкачественным или злокачественным опухолям, поскольку единого мнения на этот счет долгое время не существовало.

Работы некоторых исследователей указывали, что более 80% опухолей, развившихся из клеток Гюртле являются доброкачественными, причем особенно это относилось к аденоматозным узлам. Другие авторы утверждали, что все новообразования клеток Гюртле являются злокачественными [34,36]. Однако впоследствии выяснилось, что доброкачественные новообразования Гюртле-клеток имели выраженную тенденцию к малигнизации, существуют новообразования клеток Гюртле, которые имеют как доброкачественную, так и злокачественную природу [33,40].

Достаточно редко выявлялись опухоли клеток Гюртле в сочетании с анапластическими карциномами. Эта ассоциация привела к предположению, что новообразования клетки Гюртле могут вести себя аналогично папиллярному и фолликулярному раку с низкой степенью дифференцировки, то есть они могут превращаться в полноценные злокачественные новообразования. Частота таких случаев неизвестна, и такая трансформация чаще наблюдается в периоды рецидива и метастазирования, чем в первичных опухолях [43].

p53-связанный белок 1 (53BP1) принадлежит к семейству эволюционно сохраненных DDR белков и является транскрипционным фактором, регулирующим клеточный цикл и выполняющим функцию подавления образования злокачественных опухолей. Ген этого белка в норме относится к антионкогенам и локализован в 17 хромосоме в положении p13. Он состоит из 11 экзонов, охватывающих 16-20 kb ДНК. Белковый продукт данного гена включает 392 аминокислотных остатка. Он образует тетрамерный комплекс, способный узнавать специфическую последовательность ДНК и регулировать транскрипцию ряда генов, имеющих в своём промоторе p53-респонсивный элемент [27].

Функция p53 связана с базовыми механизмами распознавания и проведения сигналов внутри клетки, регуляцией клеточного деления и клеточной смерти, репарацией генома, координацией метаболических процессов, регуляцией взаимодействий между клетками. При отсутствии повреждений генетического аппарата белок p53 находится в неактивном состоянии, причем долгое время считалось, что для нормальной дифференцировки клеток и развития организма он не нужен, и его активность проявляется только в ответ на отклонения от нормы при повреждениях генетического аппарата. Однако новейшими исследованиями показано, что в повседневной жизнедеятельности этот белок модулирует обмен веществ, влияет на интенсивность белкового синтеза, повышает активность антиоксидантной защиты и процессов детоксикации, регулирует процесс репарации неделящихся клеток и стимулирует репродуктивные функции организма, а также функционирует в эмбрионах, защищая их от дефектов развития [27].

Активизацию p53 вызывают два вида стимулов: сигналы о неблагоприятном состоянии клетки (стрессовом состоянии), или факторы, которые могут привести к повреждениям генетического аппарата. При этом обеспечивается координированная коррекция этих процессов, определяя дальнейшее судьбу клеток. Молекулы 53BP1 локализуются по бокам двойных разрывов ДНК (DSBs) и быстро формируют белковые очаги, поэтому их присутствие может быть рассмотрено как цитологический маркер для эндогенной генетической нестабильности [58].

Результатом активации p53 является остановка клеточного цикла и репликации ДНК; при сильном стрессовом сигнале - запуск апоптоза. Данное представление подтверждается тем фактом, что потеря функции белка p53 может быть установлена приблизительно в 50% случаев злокачественных опухолей человека [71].

Таким образом, p53 - фактор, который запускает транскрипцию группы генов и который активируется при накоплении повреждений ДНК. Биологическая роль протеина заключается в обеспечении стабильности генома и генетической однородности клеток в целостном организме. Неполноценный ответ на повреждения ДНК (DDR) может привести к генетической нестабильности (GIN) и ведет к трансформации в рак. И наоборот, генетическая нестабильность может инициироваться неполноценной ДНК, что также приведет к развитию злокачественной опухоли.

Козыкенова Ж.У. и соавт [14] показали, что экспрессия 53BP1 в иммунофлуоресцентном (ИФ) анализе показывает различные образцы экспрессии гена, которые отличаются различной злокачественной активностью ткани. NF (ядерные фокусы) экспрессии 53BP1 эпизодически показывает возникновение реакции на повреждения ДНК в раковых клетках. Присутствие эпизодических DDR (ответ на повреждение ДНК белков) для эпизодической DSB (двунитчатый разрыв ДНК) является одним из биологически будущих показателей для GIN (сравнительная геномная гибридизация).

Функция p53, таким образом, обеспечивает генетическую стабильность, генетическую однородность

соматических клеток. Протеин p53 является фактором транскрипции и наиболее частые мутации, которые связаны с развитием рака, касаются домена, который связывается с ДНК. Потеря одной аллели с точечной мутацией в остающейся аллели наиболее характерны для инактивации p53 [28].

Разнообразные условия меняют способность p53 вступать в кооперацию и функционально взаимодействовать с множеством других белков, хотя не всегда понятно, насколько существенное влияние оказывает то или иное действие на реализацию его функций, тем более, что это во многом зависит от типа клетки. Множество белков, взаимодействуя с p53, вносят ковалентные модификации в его структуру. К таким белкам относятся белки, осуществляющие связывание с SUMO и NEDD8, несколько протеинфосфатаз, более тридцати различных протеинкиназ, несколько убиквитиновых лигаз и белков, регулирующих взаимодействие p53 с E3 лигазами, ряд ацетилтрансфераз и деацетилирующих ферментов, несколько метилаз [27].

Влияние протеина P53 может быть не только положительным. Новейшими исследованиями было показано отрицательное значение p53 в развитии патологий. Хронические стрессы и локальные воспалительные процессы постоянно стимулируют p53, вызывая апоптоз отдельных клеток и выброс ими активных форм кислорода. В свою очередь, этот дополнительный стресс приводит к запуску дальнейших патологических процессов. Тем самым чрезмерная работа p53 осложняет течение болезни.

В последнее время активно развивается концепция, согласно которой мутантный p53 обладает негативным доминантным ингибирующим действием по отношению к нормальному p53. Было показано, что мыши, экспрессирующие мутантный p53, имеют более агрессивные и метастазирующие опухоли, чем мыши, лишённые p53 или обладающие нормальным p53 [54].

Пациенты с врожденной миссенс - мутацией p53, приводящей к экспрессии мутантного белка, приобретают рак значительно быстрее, чем пациенты без экспрессии белка p53 [52]. Мутации гена p53 присутствуют приблизительно в половине опухолей человека. Существуют так называемые «горячие точки» мутирования гена p53, часто встречаемые в различных случаях онкологических заболеваний человека. Наиболее часто встречаются точечные мутации гена в районе, соответствующем центральному ДНК-связывающему домену белка p53. Такие мутации, как правило, разрушают взаимодействие белка p53 с ДНК, тем самым, предотвращая активацию транскрипции p53-зависимых генов [51].

Белок MDM<sub>2</sub> регулирует стабильность и активность белка p53. При чрезмерной экспрессии он связывается с p53, ингибируя его противоопухолевую активность и способствуя тем самым развитию злокачественного новообразования. Клеточный белок MDM<sub>2</sub> связывает своим N-концом (первые -110 а.о.) N-конец p53 (-15-29 а.о.) и, тем самым, препятствует регуляции p53-зависимой транскрипции, т.е. негативной регуляции клеточного цикла [61]. Принята точка зрения о том, что амплификация гена MDM<sub>2</sub> возникает в человеческих

опухолях на стадии прогрессии. У трансгенных мышей, содержащих несколько копий гена MDM<sub>2</sub> под своим собственным промотором, наблюдается четырехкратное повышение экспрессии мРНК MDM<sub>2</sub> во многих тканях и ускоренное развитие опухолей [46].

Таким образом, в зависимости от тяжести повреждения протеин p-53 может действовать как фактор, способствующий выживанию, или наоборот. В условиях умеренного повреждения ДНК p-53-негативный регулятор, белок MDM<sub>2</sub>, вызывает деградацию HIPK<sub>2</sub>. В свою очередь, тяжелое повреждение ДНК приводит к снижению уровня MDM<sub>2</sub>, позволяя стабильному HIPK<sub>2</sub> фосфорилировать p-53 в S46-позиции с последующей смертью клетки [59]. Результаты этих исследований позволяют обозначить белок MDM<sub>2</sub> как определяющий судьбу клетки и регулируемый p-53 [62].

В клетках существуют особые белки, получившие название *gas*-онкогенов (*H-gas*, или p21, *K-gas* и *N-gas*). Существует и противоположный механизм, уравновешивающий эффект онкогенов, в котором основная роль принадлежит генам-супрессорам опухолевой прогрессии. В частности, гены Rb (ретинобластомы) и p53 ответственны за контроль над прогрессированием клеточной пролиферации, ген Rb расположен на хромосоме 13q14. Снижение и/или исчезновение Rb-белка ведет к развитию опухолей. Важнейшим антионкогеном является ген, кодирующий белок p53. Этот ядерный фосфопротеин играет одну из ведущих ролей в регуляторном контроле нормальной клеточной пролиферации, предохраняя клетки щитовидной железы от накопления геномных мутаций.

Антионкогенами, регулирующими активность циклина D1 и участвующими в процессе канцерогенеза в щитовидной железе, являются TP53, p15 (INK4b), p16 (INK4a) [48,73]. Мутации антионкогена TP53, кодирующего p53, достаточно часто встречаются в опухолях человека. Роль этого белка заключается в остановке, клеточного цикла деления в фазе G1, что позволяет восстановить поврежденную ДНК. Если же повреждения генома необратимы, то запускается процесс апоптоза клетки. Большинство участков поврежденной ДНК восстанавливается, однако процесс восстановления приводит к нарушению геномной структуры, которая может проявляться в виде индуцированной мутации и перегруппировки хроматина и вызвать развитие опухоли [53,57,60].

В нормальной тиреоидной ткани и при аденомах щитовидной железы мутации p53 не выявляются, тогда, как все виды анапластического рака характеризуются наличием его мутаций. Активизированный белок p53 играет важнейшую роль в клеточном ответе при формировании злокачественной опухоли щитовидной железы. При этом не срабатывают такие защитные механизмы, как остановка клеточного цикла, восстановление ДНК и стимуляция апоптоза [74,75]. Дефекты в соединениях ДНК могут привести к генетической нестабильности и хромосомным транслокациям, при этом прекращается p53 зависимый апоптоз и развивается опухоль [37,72].

При исследовании значения генетической нестабильности клеток в развитии рака щитовидной железы методом иммунофлуоресценции были исследованы ткани железы, взятые у пациентов. В результате было обнаружено, что GIN индуцируется в предраковой стадии и увеличивается при прогрессии в рак. При прогрессировании злокачественной опухоли нарастает число очагов P53 связанного белка.

Таким образом, иммунофлуоресцентный анализ экспрессии протеина P53 может быть полезным инструментом для оценки потенциала злокачественности опухолей щитовидной железы [63,67].

Мутации TP53 при папиллярном раке щитовидной железы выявляются от 0 до 75%, в зависимости от типа опухоли. Мутации TP53 часто встречаются при недифференцированных и низкокодифференцированных карциномах [38,44], в культурах клеток рака щитовидной железы [47], но редко, менее 10%, в дифференцированных карциномах [42]. Поэтому мутации TP53 связываются с плохим прогнозом заболевания и их выявление при раке щитовидной железы должно быть основанием для более радикального лечения. Также сочетание мутации p53 с активацией *gas*-онкогенов свидетельствует о повышенной агрессивности рака.

Частота нарушений функционирования p53 в ткани щитовидной железы у лиц из различных географических зон неодинакова и может быть связана с наличием или отсутствием йодного дефицита и других факторов среды.

Идентификация восходящих путей, которые сигнализируют TP73, имеет решающее значение для понимания биологической роли этого гена. Поскольку некоторые данные свидетельствуют о том, что TP73 может играть определенную роль в канцерогенезе. Более того, в отсутствие p53, онкогены могут привлечь p73, чтобы индуцировать апоптоз в опухолевых клетках.

TP53 является важным опухолевым супрессором для предотвращения злокачественной трансформации клеток. Несмотря на это экспериментальные данные TP73 в канцерогенезе до сих пор неясны. Schwab M. и соавт. [64] считают, несмотря на то, что TP73 отображает хромосому 1p36.3, которая часто теряет гетерозиготность при раке молочной железы, нейробластоме и ряде других видов рака, мутации в гене TP73 чрезвычайно редки в опухолях человека.

Значительные регуляции транскрипции TP73, который включает транскрипционные факторы, также регулируют различные жизненно важные биологические процессы, включая клеточную дифференцировку, пролиферацию и гибель клеток/апоптоз, была продемонстрирована с помощью количественной обратной транскрипции-полимеразной цепной реакции (ПЦР) при папиллярных карциномах щитовидной железы [49].

Наши данные указывают на опухолевой белок TP73 в хромосоме 1p36, который, как было показано, часто нарушается во время канцерогенеза при различных злокачественных новообразованиях [51].

ΔNr73 играет доминантно-негативную роль в ингибировании транскрипционной и других биологических транскрипционно активных изоформ, которые связаны с развитием рака. Корреляция структуры ядерного выражения 53BP1 и TP73 явно не указывает на то, что нестабильная экспрессия 53BP1 лежит в основе aberrантного выражения TP73.

#### **Заключение**

Анализ литературы показал, что, в настоящее время повышен интерес к молекулярно-генетическим маркерам прогнозирования развития различных патологических процессов в организме человека. Изучение генетических механизмов, обуславливающих развитие и прогрессирование различных заболеваний, является приоритетным направлением практической медицины.

Авторами многих стран проводится исследование генетической предрасположенности заболеваний и их дальнейшего развития, в число которых входит патология щитовидной железы. Наиболее острая проблема стоит с диагностикой онкоцитарной фолликулярной аденомы щитовидной железы.

Традиционный подход к онкоцитарным поражениям щитовидной железы классифицировал их как отдельный тип и применяли критерии, которые несколько схожи с теми, которые используются для фолликулярных поражений щитовидной железы.

В целом, руководящие принципы, позволяющие отличать гиперплазию от неоплазии и доброкачественные от злокачественных, не всегда имеют обоснованные научные доказательства.

#### **Вывод**

Учитывая, что по данным различных авторов 20-60% онкоцитом являются злокачественными (характеризуются инвазией различной степени в капсулу узла и сосуды), все оксифильноклеточные тиреоидные новообразования подлежат хирургическому удалению. Использование методики экспресс-диагностики позволяет в большинстве случаев выявить папиллярные карциномы (в том числе - оксифильноклеточные), широкоинвазивные фолликулярные карциномы (в том числе из В-клеток), а также отличить новообразования от других патологических процессов в ЩЖ. В случае малоинвазивной фолликулярной карциномы (в том числе - онкоцитарной), окончательный диагноз может быть поставлен только при проведении гистологических и гистохимических исследований препаратов из материала удаленной ткани щитовидной железы. В таком случае заключение ТiАПБ и интраоперационной диагностики будет звучать как "подозрение на оксифильноклеточный вариант фолликулярной карциномы".

**Вклад авторов и конфликт интересов:** авторы в равной мере принимали участие в написании статьи и декларируют отсутствие конфликта интересов.

Авторы заявляют, что ни один из блоков данной статьи не был опубликован в открытой печати и не находится на рассмотрении в других издательствах.

**Финансирование:** Финансирование исследования сторонними организациями не осуществлялось.

#### **Литература:**

- 1 Алубаев А.С., Кательницкий И.И., Лукьянов С.В. Солитарная фолликулярная неоплазия щитовидной железы: оптимизация диагностики и хирургического лечения // Кубанский научный медицинский вестник. 2013. №4 (139). С.10-13.
- 2 Аргунов В.А., Труфанов А.С., Фарафонов В.Б., Лоскутова К.С., Горохова Н.Н., Колесникова Т.Н., Шведова А.З., Семенов Н.М. Гистологическая характеристика папиллярного рака щитовидной железы // Сибирский онкологический журнал. 2006. №3. С.84-85.
- 3 Аристархов В.Г., Донюков А.И., Пузин Д.А., Аристархов Р.В. Особенности морфологии многоузловой зоба // Современные аспекты хирургической эндокринологии. Саранск, 2007. С.11-12.
- 4 Битарова И.К., Ворохобина Н.В., Кусова А.Р. Особенности распространения и структуры тиреоидной патологии на территории города с неблагоприятной экологической обстановкой и дефицитом йода в биосфере // Российский семейный врач. 2006. №4. С. 38-40.
- 5 Бомаш Н.Ю. Морфологическая диагностика заболеваний щитовидной железы. М.: Медицина, 1981. С. 176.
- 6 Валдина Е.А. Заболевания щитовидной железы. СПб.: Питер, 2006. С. 89-90.
- 7 Волченко Н.Н., Славнова Е.Н. Цитологические критерии диагностики рака щитовидной железы // Сибирский онкологический журнал. 2006. №3. С.5-7.
- 8 Ворохобина Н.В., Кузьмина В.А., Крючкова З.В. Распространенность заболеваний щитовидной железы у лиц молодого возраста среди жителей Санкт-Петербурга // Российский семейный врач. 2006. №1. С. 48.
- 9 Гольбрайх В.А., Кухтенко Ю.В., Голуб В.А., Косицков О.А., Бубликов А.Е. Узловой зоб: современные подходы к диагностике и лечению // Вестник ВолГМУ. 2010. №1 (33). С.111-115.
- 10 Двинских Н.Ю., Абросимов А.Ю. Аденома или рак щитовидной железы? (иммуноморфологическое исследование потенциала злокачественности инкапсулированных опухолей фолликулярного строения) // Рак щитовидной железы. Современные принципы диагностики и лечения. СПб., 2009. С.45-48.
- 11 Европейский консенсус по диагностике и лечению дифференцированного рака щитовидной железы из фолликулярного эпителия // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2006. Т. 2, №3. С.13.
- 12 Зайратьянц О.В., Фадеев В.В., Белоцерковская М.М. и др. Нозологическая структура узловых образований щитовидной железы по данным аутопсий // Архив патол. 2004. Т. 66, №6. С. 24-28.
- 13 Казанцева И.А., Павлова Т.В., Гуревич Л.Е., Корсакова Н.А. Аденомы щитовидной железы: состояние проблемы и собственные наблюдения // Современные аспекты хирургической эндокринологии. Ижевск, 2009. С.91-93.
- 14 Козыкенова Ж.У., Жагипарова Ж.К. и др. Генотипическая нестабильность при онкоцитарной фолликулярной аденоме щитовидной железы // Астана медициналық журналы. 2017. №3. С.146-150.



- 15 Козыкенова Ж.У., Жетписбаев Б.А. и др. Онкоцитарный вариант фолликулярных опухолей щитовидной железы (Обзор литературы) // Журнал Medicine. Алматы, 2016. №11 (173). С. 60-64.
- 16 Лужанская Е.М. Дифференциальная морфологическая диагностика фолликулярной аденомы щитовидной железы и узлового зоба // Вятский медицинский вестник. 2009. №1. С. 76.
- 17 Лужанская Е.М. Сравнительная морфологическая характеристика нетоксической фолликулярной аденомы щитовидной железы и аденоматоидной гиперплазии при узловом зобе // Пермский медицинский журнал. 2010. №2. С.97-102.
- 18 МКБ-10:Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем:10-й пересмотр: Том 1: Часть 2. С.12.
- 19 Орлинская Н.Ю. Дооперационная морфологическая диагностика узловых образований щитовидной железы (лекция) // Медицинский альманах. 2014. №5(35). С. 138-141.
- 20 Орлинская Н.Ю., Хмельницкая Н.М. Патология щитовидной железы у жителей Нижегородской области по данным операционного материала // Медицинский альманах. 2011. №4. С. 160–161.
- 21 Павлова Т.В., Павлов И.А. Клинико-морфологические аспекты рака щитовидной железы // Научные ведомости: Фармация. 2011. №4. С. 13–20.
- 22 Петров В.Г., Нелаева А.А., Якимов С.А., Машкин А.М., Малинин Д.И. Фолликулярная аденома щитовидной железы // Сибирский онкологический журнал. 2006. №1.С.80-81.
- 23 Пинский С.Б., Белобородов В.А. Аденома щитовидной железы // Сиб. мед. журнал. Иркутск, 2010. №3.С.73-77.
- 24 Тимофеева Л.А., Алешина Т. Н., Семенов В.Д. Анализ возможных причин автономной аденомы щитовидной железы // Вестник ЧГУ. 2014. №2. С. 378-384.
- 25 Трошина Е.А., Юшков П.В., Мазурина Н.В., Егорычева Е.К., Абесадзе И.А. Фолликулярная неоплазия щитовидной железы // Проблемы эндокринологии. 2006. №1. С. 22-25.
- 26 Хмельницкий О.К. Цитологическая и гистологическая диагностика заболеваний щитовидной железы. СПб.: СОТИС, 2002. 288 с.
- 27 Чумаков П.М. Белок p53 и его универсальные функции в многоклеточном организме // Успехи биологической химии. 2007. Т. 47. С. 3-52.
- 28 Чуруксаева О.Н., Коломиец Л.А., Савенкова О.В., Недосеков В.В. Иммуногистохимические факторы в прогнозе местно-распространенного рака шейки матки // Опухоли женской репродуктивной системы. 2012. №3-4. С.126-133.
- 29 Шабалина Е.А., Моргунова Т.Б., Орлова С.В., Фадеев В.В. Селен и щитовидная железа // КЭТ. 2011. №2. С. 7-18.
- 30 Шестериков А.С. Фолликулярная неоплазия щитовидной железы (клинико-морфологические корреляции, хирургическое лечение): автореф. канд. мед. наук. СПб., 2006. С. 27.
- 31 Baloch Z.W., Fleisher S., LiVolsi V.A. Diagnosis of «Follicular Neoplasm»: a Gray Zone in Thyroid Fine-needle Aspiration Cytology Diagn // Cytopathol. 2002. № 26(1). P.41- 46.
- 32 Baloch Z.W., LiVolsi V.A. Follicular-Patterned Lesions of the Thyroid. The Bane of the Pathologist // Am.J.Clin.Pathol. 2002. №117.P.143-150.
- 33 Bronner M., LiVolsi V.A. Oxyphilic (Askenasy/Hürthle cell) tumors of the thyroid: microscopic features predict biologic behavior // Surg Pathol. 1988. №1.P. 137-150.
- 34 Bondeson L., Azavedo E., Bondeson A.G., Caspersson T., Ljungberg O. Nuclear DNA content and behavior of oxyphil thyroid tumors // Cancer. 1986. №58.P.672-675.
- 35 Bork P., Hofmann K., Bucher P., Neuwald A.F., Altschul S.F. et al. A superfamily of conserved domains in DNA damage-responsive cell cycle checkpoint proteins // FASEB J. – 1997. - №11. - P. 68-76.
- 36 Caplan R.H., Abellera R.M., Kisken W.A. Hurthle cell tumors of the thyroid gland: a clinicopathologic review and long-term follow-up // JAMA. 1984. №251. P.3114-3117.
- 37 Difilippantonio M.J., Petersen S., Chen H.T., Johnson R., Jasin M., Kanaar R., Ried T., Nussenzweig A. Evidence for replicative repair of DNA double-strand breaks leading to oncogene translocation and gene amplification // J Exp Med. 2002. №196.P.469-480.
- 38 Fagin F.A., Matsuo K., Karmakar A. et al. High prevalence of mutations of the p53 gene in poorly differentiated human thyroid carcinomas // J. Clin. Invest. 1993. Vol. 91, №1. P. 179-184.
- 39 Grant C.S., Barr D., Goellner J.R. et al. Benign Hürthle cell tumors of the thyroid: a diagnosis to be trusted? // World J. Surg. 1988. Vol. 12. P. 488-495.
- 40 Har-El G., Hadar T., Segal K., Levy R., Sidi J. Hurthle cell carcinoma of the thyroid gland: a tumor of moderate malignancy // Cancer. 1986. №57.P.1613-1617.
- 41 Harcourt-Webster J.N., Stott N.C. Histochemical study of oxidative and hydrolytic enzymes in the human thyroid // J. Pathol Bacteriol. 1966. Vol. 92. P. 291-302.
- 42 Herrmann M., Baunoch DA., Maliarik M. et al. P53 gene alterations in differentiated thyroid cancers // Oncol. Rep. 1995. Vol. 2. P. 741-748.
- 43 Hunt J.L., Tometsko M., LiVolsi VA., Swalsky P., Finkelstein SD., Barnes E.L. Molecular evidence of anaplastic transformation in coexisting well-differentiated and anaplastic carcinomas of the thyroid // Am J Surg Pathol.2003. №27.P.1559-1564.
- 44 Ito T., Seyama T., Mizuno T. et al. Unique association of p53 mutations with undifferentiated but not with differentiated carcinomas of the thyroid gland // Cancer Res. 1992. Vol. 52, №5. P. 1369-1371.
- 45 Joo W.S., Jeffrey P.D., Cantor S.B., Finnin M.S., Livingston D.M. et al. Structure of the 53BP1 BRCT region bound to p53 and its comparison to the Brca1 BRCT structure // Genes Dev. 2002. - №16. P. 583-593.
- 46 Jones S. N., Hancock A. R. et al. Overexpression of Mdm2 in mice reveals a p53-independent role for Mdm2 in tumorigenesis // Proc Natl Acad Sci. USA, 1998. № 95(26). P.15608-12.
- 47 Jossart G.H., Epstein H.D., Shaver J.K. et al. Immunocytochemical detection of p53 in human thyroid carcinomas is associated with mutation and immortalization

of cell lines // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996. Vol. 81, №10. P. 3498-3504.

48 *Kamb A., Gruis N.A., Weaver Feldhaus J. et al.* A cell regulator potentially involved in genesis of many tumor types // *Science*. 1994. Vol. 264, №5157. P. 436-440.

49 *Kovalev S., Marchenko N., Swendeman S., LaQuaglia M., Moll U. M.* Expression level, allelic origin, and mutation analysis of the p73 gene in neuroblastoma tumors and cell lines // *Cell Growth Differ.* 1998. №9. P. 897-903.

50 *Lassmann M., Hanscheid H., Gassen D., Biko J., Meineke V. et al.* In vivo formation of gamma-H2AX and 53BP1 DNA repair foci in blood cells after radiiodinotherapy of differentiated thyroid cancer // *J Nucl Med.* 2010. №51. P.1318-1325.

51 *Lozano G., Elledge S.J.* p53 sends nucleotides to repair DNA // *Nature*. 2000. №404. P.24-25.

52 *Muller P.A., Vousden K.H.* Mutant p53 in cancer: new functions and therapeutic opportunities // *Cancer Cell*. 2014. №25. P. 304-317.

53 *Moynahan M.E., Jasin M.* Loss of heterozygosity in duced byachromosomal double-strandbreak // *Proc Natl Acad Sci. USA*, 1997. №94. P.8988-8993.

54 *Olive K.P., Politi K.* Translational therapeutics in genetically engineered mouse models of cancer // *Cold Spring Harb Protoc.* 2014. №2. P.131-43 // doi: 10.1101/pdb.top069997.

55 *Panier S., Boulton S.J.* Double-strand break repair:53BP1 comes into focus // *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2014. №15. P.7-18.

56 *Pacini F., Burrioni L., Ciulli C. et al.* Management of thyroid nodules: a clinicopathological, evidence\_based approach // *Eur. J. of Nucl. Med. and Molec. Imaging* 2004. Vol. 31. P. 1443-1449.

57 *Pipiras E., Coquelle A., Bieth A., Debatisse M.* Interstitial deletions and intrachromosomal amplification initiated from a double-strand break targeted to a mammalian chromosome // *EMBOJ.* 1998. №17. P. 325-33.

58 *Rappold I., Iwabuchi K., Date T., Chen J.* Tumor suppressor p53 binding protein 1 (53BP1) is involved in DNA damage-signaling pathways // *Journal of Cell Biology.* 2001. Vol. 153, №3. P. 613-620.

59 *Rinaldo C., Prodosmo A., Mancini F. et al.* MDM2-regulated degradation of HIPK2 prevents p53Ser46 phosphorylation and DNA damage-induced apoptosis. // *MolCell.* 2007. №25. P.739-50.

60 *Richardson C., Jasin M.* Frequent chromosomal translocations induced by DNA double-strand breaks // *Nature*. 2000. №405. P. 697-700.

61 *Shimizu H., Hupp T.R.* Intrasteric regulation of MDM2 // *Trends Biochem Sci.* 2003. № 28(7). P.346-349.

62 *Shmueli A., Oren M.* Mdm2: p53's lifesaver? // *Mol Cell.* 2007. №25. P.794-796.

63 *Schultz L.B., Chehab N.H., Malikzay A., Halazonetis T.D.* p53 binding protein 1 (53BP1) is an early participant in the cellular response to DNA double-strand breaks // *J Cell Biol.* 2000. №151. P.1381-90.

64 *Schwab M., Praml C., Amler L.C.* Genes Chromosomes // *Cancer.* 1996. №16. P. 211-229.

65 *Soares P., Trovisco V., Rocha A.S. et al.* BRAF mutations and RET/PTC rearrangements are alternative events in the etiopathogenesis of PTC // *Oncogene.* 2003. №22. P.4578-4580.

66 *Trovisco V., Vieira-Castro I., Soares P. et al.* BRAF mutations are associated with some histological types of papillary thyroid carcinoma // *J Pathol.* 2004. №202. P. 247-251.

67 *Ward I.M., Minn K., Jorda K.G., Chen J.* Accumulation of checkpoint protein 53BP1 at DNA breaks in volvesitsbinding to phosphorylated histone H2AX // *J Biol Chem.* 2003. №278. P.19579-82.

68 *Ward I.M., Minn K., van Deursen J., Chen J.* p53 Binding protein 53BP1 is required for DNA damage responses and tumor suppression in mice // *Mol Cell Biol.* 2003. №23. P.2556-2563.

69 *Wang H., Zhang X., Teng L., Legerski R.J.* DNA damage checkpoint recovery and cancer development // *Exp Cell Res.* 2015. №334. P. 350-358.

70 *Wallace M.D., Southard T.L., Schimenti K.J., Schimenti J.C.* Role of DNA damage response pathways in preventingcarcinogenesis caused by intrinsic replication stress // *Oncogene.* 2014. №33. P. 3688-3695.

71 *Zamzami N.* P53 in apoptosis control: introduction // *Zamzami N., Krotmer G.* // *Biochemical and Biophysical Research Communications.* 2005. №331(3). P.685-687.

72 *Zhu C., Mills K.D., Ferguson D.O., Lee C., Manis J., Fleming J., Gao Y., Morton C.C., Alt F.W., Banin S., Moyal L., Shieh S., et al.* Unrepaired DNA breaks in p53-deficient cells lead to oncogenic gene amplification subsequent to translocations // *Cell.* 2002. №109. P.811-21.

73 *Zedenius J., Larsson C., Wallin G. et al.* Alterations of p53 and expression of WAF1/p21 in human thyroid tumors // *Thyroid.* 1996. Vol.6, №1. P. 1-9.

74 *Xu Y., Baltimore D.* Dual roles of AT Minthecellular response to radiation and in cell growth control // *Genes Dev.* 1996. №10. P.2401-10.

75 *Xu Y., Yang E.M., Brugarolas J., Jacks T., Baltimore D.* Involvement of p53 and p21 in cellular defects and tumorigenesis in *Atm2/2* mice // *MolCellBiol.* 1998. №18. P.4385-4390.

#### References:

1 *Alubaev A.S., Katel'nitskii I.I., Luk'yanov S.V.* Solitarnaya follikulyarnaya neoplaziya shchitovidnoi zhelezy: optimizatsiya diagnostiki i khirurgicheskogo lecheniya [Solitary follicular neoplasia of the thyroid gland: optimization of diagnosis and surgical treatment]. *Kubanskii nauchnyi meditsinskii vestnik* [Kuban scientific medical journal]. 2013. №4 (139). pp.10-13. [in Russian]

2 *Argunov V.A., Trufanov A.S., Farafonov V.B., Loskutova K.S., Gorokhova N.N., Kolesnikova T.N., Shvedova A.Z., Semenov N.M.* Gistologicheskaya kharakteristika papillyarnogo raka shchitovidnoi zhelezy. [Histological characteristics of papillary thyroid cancer]. *Sibirskii onkologicheskii zhurnal.* [Siberian Oncological Journal]. 2006. 3. pp.84-85. [in Russian]

3 *Aristarkhov V.G., Donyukov A.I., Puzin D.A., Aristarkhov R.V.* *Osobennosti morfologii mnogouzlovogo zoba. Sovremennye aspekty khirurgicheskoi endokrinologii.* [Features of the morphology of multinodular goiter]. [Modern aspects of surgical endocrinology]. Saransk, 2007. pp.11-12. [in Russian]

4 *Bitarova I.K., Vorokhobina N.V., Kusova A.R.* Osobennosti rasprostraneniya i struktury tireoidnoi patologii na territorii goroda s neblagopriyatnoi

ekologicheskoi obstanovkoi i defitsitom ioda v biosphere. [Features of the distribution and structure of thyroid pathology in the city with an unfavorable environmental situation and iodine deficiency in the biosphere]. *Rossiiskii semeinyi vrach* [Russian family doctor]. 2006. №4. pp. 38-40. [in Russian]

5 Bomash N.Yu. *Morfologicheskaya diagnostika zabolevanii shchitovidnoi zhelezy*. [Morphological diagnosis of thyroid diseases]. M.: Meditsina [Medicine] 1981. p. 176. [in Russian]

6 Valdina E.A. *Zabolevaniya shchitovidnoi zhelezy*. [Thyroid disease]. SPb.: Piter, 2006. pp. 89-90. [in Russian]

7 Volchenko N. N., Slavnova E. N. Tsitologicheskie kriterii diagnostiki raka shchitovidnoi zhelezy. [Cytological criteria for the diagnosis of thyroid cancer]. *Sibirskii onkologicheskii zhurnal* [Siberian Journal of Oncology]. 2006. №3. pp.5-7. [in Russian]

8 Vorokhobina N.V., Kuz'mina V.A., Kryuchkova Z.V. Rasprostranennost' zabolevanii shchitovidnoi zhelezy u lits molodogo vozrasta sredi zhitelei Sankt-Peterburga. [The prevalence of thyroid diseases in young people among residents of St. Petersburg]. *Rossiiskii semeinyi vrach* [Russian family doctor]. 2006. №1. pp. 48. [in Russian]

9 Gol'braikh V.A., Kukhtenko Yu.V., Golub V.A., Kosivtsov O.A., Bublikov A. E. Uzlovoi zob: sovremennye podkhody k diagnostike i lecheniyu. [Nodular goiter: modern approaches to diagnosis and treatment]. *Vestnik VolGМУ* [Bulletin of Volgograd State Medical University]. 2010. №1 (33). pp.111-115. [in Russian]

10 Dvinskikh N.Yu., Abrosimov A.Yu. *Adenoma ili rak shchitovidnoi zhelezy? (immunomorfologicheskoe issledovanie potentsiala zlokachestvennosti inkapsulirovannykh opukholei follikulyarnogo stroeniya). Rak shchitovidnoi zhelezy. Sovremennye printsipy diagnostiki i lecheniya*. [Adenoma or thyroid cancer? (immunomorphological study of the potential malignancy of encapsulated tumors of a follicular structure). Thyroid cancer. Modern principles of diagnosis and treatment]. SPb., 2009. pp.45-48. [in Russian]

11 Evropeiskii konsensus po diagnostike i lecheniyu differentsirovannogo raka shchitovidnoi zhelezy iz follikulyarnogo epiteliya. [European Consensus on Diagnosis and Treatment of Differential Thyroid Cancer of the Follicular Epithelium]. *Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya* [Clinical and Experimental Thyroidology]. 2006. T. 2, №3. pp.13. [in Russian]

12 Zairat'yants O. V., Fadeev V.V., Belotserkovskaya M.M. i dr. Nozologicheskaya struktura uzlovykh obrazovaniy shchitovidnoi zhelezy po dannym autopsii [Nosological structure of thyroid nodules according to autopsies]. *Patol. arkhiv* [Archive patol]. 2004. T. 66, №6. pp. 24-28. [in Russian]

13 Kazantseva I.A., Pavlova T.V., Gurevich L.E., Korsakova N.A. Adenomy shchitovidnoi zhelezy: sostoyanie problemy i sobstvennye nablyudeniya. [Thyroid adenomas: state of the problem and own observations]. *Sovremennye aspekty khirurgicheskoi endokrinologii* [Modern aspects of surgical endocrinology]. Izhevsk, 2009. pp.91-93. [in Russian]

14 Kozykenova Zh.U., Zhagiparova Zh.K. i dr. Genomnaya nestabil'nost' pri onkotsitarnoi follikulyarnoi adenome shchitovidnoi zhelezy. [Genomic instability in oncocytic follicular adenoma of the thyroid gland]. *Astana*

*meditsinaly zhurnaly* [Astana Medical Journal.] 2017. №3. pp.146-150. [in Kazakh]

15 Kozykenova Zh.U., Zhetpisbaev B.A. i dr. Onkotsitarnyi variant follikulyarnykh opukholei shchitovidnoi zhelezy. [Cancer variant of follicular tumors of the thyroid gland] (Literature review). *Zhurnal Medicine* [Journal of Medicine]. Almaty, 2016. №11 (173). pp. 60-64. [in Kazakh]

16 Luzhanskaya E.M. Differentsial'naya morfologicheskaya diagnostika follikulyarnoi adenomy shchitovidnoi zhelezy i uzloвого zoba. [Differential morphological diagnosis of follicular adenoma of the thyroid gland and nodular goiter]. *Vyatskii meditsinskii vestnik* [Vyatka Medical Herald]. 2009. №1. p. 76. [in Russian]

17 Luzhanskaya E.M. Sravnitel'naya morfologicheskaya kharakteristika netoksicheskoi follikulyarnoi adenomy shchitovidnoi zhelezy i adenomatoidnoi giperplazii pri uzlovom zobe. [Comparative morphological characteristics of non-toxic follicular thyroid adenoma and adenomatoid hyperplasia with nodular goiter]. *Permskii meditsinskii zhurnal* [Perm medical journal]. 2010. №2. pp.97-102. [in Russian]

18 МКБ-10: Mezhdunarodnaya statisticheskaya klassifikatsiya boleznei i problem, svyazannykh so zdorov'em: 10-i peresmotr. Tom 1: Chast' 2. [ICD-10: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Issues: 10th Revision]. Volume 1: Part 2. P.12. [in Russian]

19 Orlinskaya N.Yu. Dooperatsionnaya morfologicheskaya diagnostika uzlovykh obrazovaniy shchitovidnoi zhelezy. (lektsiya). [Preoperative morphological diagnosis of thyroid nodules] (lecture). *Meditsinskii al'manakh* [Medical Almanac]. 2014. №5(35). pp. 138-141. [in Russian]

20 Orlinskaya N.Yu., Khmel'nitskaya N.M. Patologiya shchitovidnoi zhelezy u zhitelei Nizhegorodskoi oblasti po dannym operatsionnogo materiala. [Pathology of the thyroid gland in residents of the Nizhny Novgorod region according to operational material]. *Meditsinskii al'manakh* [Medical Almanac]. 2011. №4. pp. 160-161. [in Russian]

21 Pavlova T.V., Pavlov I.A. Kliniko-morfologicheskie aspekty raka shchitovidnoi zhelezy. [Clinical and morphological aspects of thyroid cancer]. *Nauchnye vedomosti: Farmatsiya*. [Scientific statements: Pharmacy]. 2011. №4. pp. 13-20. [in Russian]

22 Petrov V.G., Nelaeva A.A., Yakimov S. A., Mashkin A. M., Malinin D.I. Follikulyarnaya adenoma shchitovidnoi zhelezy. [Thyroid follicular adenoma]. *Sibirskii onkologicheskii zhurnal* [Siberian Oncological Journal]. 2006. №1. pp.80-81. [in Russian]

23 Pinskiy S.B., Beloborodov V.A. Adenoma shchitovidnoi zhelezy. [Thyroid adenoma]. *Sib. med. zhurnal* [Sib. honey. magazine]. Irkutsk, 2010. №3. pp.73-77. [in Russian]

24 Timofeeva L.A., Aleshina T. N., Semenov V. D. Analiz vozmozhnykh prichin avtonomnoi adenomy shchitovidnoi zhelezy. [Analysis of the possible causes of autonomous thyroid adenoma]. *Vestnik ChGU* [Bulletin of ChGU]. 2014. №2. pp. 378-384. [in Russian]

25 Troshina E.A., Yushkov P.V., Mazurina N.V., Egorycheva E.K., Abesadze I.A. Follikulyarnaya neoplaziya shchitovidnoi zhelezy. [Thyroid follicular neoplasia].



- Problemy endokrinologii* [Problems of endocrinology]. 2006. №1. pp. 22-25. [in Russian]
- 26 Khmel'nitskii O.K. *Tsitologicheskaya i gistologicheskaya diagnostika zabolovaniy shchitovidnoi zhelezy* [Cytological and histological diagnosis of thyroid diseases]. SPb.: SOTIS, 2002. p.288. [in Russian]
- 27 Chumakov P.M. Belok r53 i ego universal'nye funktsii v mnogokletochnom organizme. [P53 protein and its universal functions in a multicellular organism]. *Uspekhi biologicheskoi khimii* [Advances in biological chemistry]. 2007. T. 47. pp. 3-52.
- 28 Churuksaeva O.N., Kolomiets L.A., Savenkova O.V., Nedosekov V.V. Immunogistokhimicheskie faktory v prognoze mestno-rasprostranennogo raka sheiki matki. [Immunohistochemical factors in the prognosis of locally advanced cervical cancer]. *Opukholi zhenskoi reproduktivnoi sistemy* [Tumors of the female reproductive system]. 2012. №3-4. pp.126-133. [in Russian]
- 29 Shabalina E.A., Morgunova T.B., Orlova S.V., Fadeev V.V. Selen i shchitovidnaya zheleza. [Selenium and Thyroid]. *KET*. 2011. №2. pp. 7-18. [in Russian]
- 30 Shesterikov A.S. *Folikulyarnaya neoplaziya shchitovidnoi zhelezy (kliniko-morfologicheskie korrelyatsii, khirurgicheskoe lechenie: avtoref. kand. med. nauk.* [Follicular neoplasia of the thyroid gland (clinical and morphological correlations, surgical treatment): Abstract of Candidate of Medical Sciences]. SPb., 2006. pp 27. [in Russian]
- 31 Baloch Z.W., Fleisher S., LiVolsi V.A. [Diagnosis of «Follicular Neoplasm»: a Gray Zone in Thyroid Fine-needle Aspiration Cytology Diagn]. *Cytopathol.* 2002. № 26(1). pp.41- 46.
- 32 Baloch Z.W., LiVolsi V.A. [Follicular-Patterned Lesions of the Thyroid. The Bane of the Pathologist]. *Am.J.Clin.Pathol.* 2002. №117.pp.143-150.
- 33 Bronner M., LiVolsi V.A. [Oxyphilic (Askenasy/Hu"rthle cell) tumors of the thyroid: microscopic features predict biologic behavior]. *Surg Pathol.* 1988. №1.pp. 137-150.
- 34 Bondeson L., Azavedo E., Bondeson A.G., Caspersson T., Ljungberg O. [Nuclear DNA content and behavior of oxyphil thyroid tumors]. *Cancer.* 1986. №58. pp.672-675.
- 35 Bork P., Hofmann K., Bucher P., Neuwald A.F., Altschul S.F. et al. [A superfamily of conserved domains in DNA damage-responsive cell cycle checkpoint proteins]. *FASEB J.* 1997. №11. pp. 68-76.
- 36 Caplan R.H., Abellera R.M., Kiskin W.A. [Hurthle cell tumors of the thyroid gland: a clinicopathologic review and long-term follow-up]. *JAMA.* 1984. №251. P.3114-3117.
- 37 Difilippantonio M.J., Petersen S., Chen H.T., Johnson R., Jasin M., Kanaar R., Ried T., Nussenzweig A. [Evidence for replicative repair of DNA double-strand breaks leading to oncogene activation and gene amplification]. *J Exp Med.* 2002. №196.P.469-480.
- 38 Fagin F.A., Matsuo K., Karmakar A. et al. [High prevalence of mutations of the p53 gene in poorly differentiated human thyroid carcinomas]. *J. Clin. Invest.* 1993. Vol. 91, №1. P. 179-184.
- 39 Grant C.S., Barr D., Goellner J.R. et al. [Benign Hurthle cell tumors of the thyroid: a diagnosis to be trusted?]. *World J. Surg.* 1988. Vol. 12. P. 488-495.
- 40 Har-El G., Hadar T., Segal K., Levy R., Sidi J. [Hurthle cell carcinoma of the thyroid gland: a tumor of moderate malignancy]. *Cancer.* 1986. №57.P.1613-1617.
- 41 Harcourt-Webster J.N., Stott N.C. [Histochemical study of oxidative and hydrolytic enzymes in the human thyroid]. *J. Pathol Bacteriol.* 1966. Vol. 92. P. 291-302.
- 42 Herrmann M., Baunoch DA., Malariuk M. et al. [P53 gene alterations in differentiated thyroid cancers]. *Oncol. Rep.* 1995. Vol. 2. P. 741-748.
- 43 Hunt J.L., Tometsko M., LiVolsi VA., Swalsky P., Finkelstein SD., Barnes E.L. [Molecular evidence of anaplastic transformation in coexisting well-differentiated and anaplastic carcinomas of the thyroid]. *Am J Surg Pathol.* 2003. №27.P.1559-1564.
- 44 Ito T., Seyama T., Mizuno T. et al. [Unique association of p53 mutations with undifferentiated but not with differentiated carcinomas of the thyroid gland]. *Cancer Res.* 1992. Vol. 52, №5. P. 1369-1371.
- 45 Joo W.S., Jeffrey P.D., Cantor S.B., Finnin M.S., Livingston D.M. et al. [Structure of the 53BP1 BRCT region bound to p53 and its comparison to the Brca1 BRCT structure]. *Genes Dev.* 2002. №16.P. 583-593.
- 46 Jones S. N., Hancock A. R. et al. [Overexpression of Mdm2 in mice reveals a p53-independent role for Mdm2 in tumorigenesis]. *Proc Natl Acad Sci. USA,* 1998. № 95(26). P.15608-12.
- 47 Jossart G.H., Epstein H.D., Shaver J.K. et al. [Immunocytochemical detection of p53 in human thyroid carcinomas is associated with mutation and immortalization of cell lines]. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996. Vol. 81, №10. P. 3498-3504.
- 48 Kamb A., Gruis N.A., Weaver Feldhaus J. et al. [A cell regulator potentially involved in genesis of many tumor types]. *Science.* 1994. Vol. 264, №5157. P. 436-440.
- 49 Kovalev S., Marchenko N., Swendeman S., LaQuaglia M., Moll U. M. [Expression level, allelic origin, and mutation analysis of the p73 gene in neuroblastoma tumors and cell lines]. *Cell Growth Differ.* 1998. №9. P. 897-903.
- 50 Lassmann M., Hanscheid H., Gassen D., Biko J., Meineke V. et al. [In vivo formation of gamma-H2AX and 53BP1 DNA repair foci in blood cells after radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer]. *J Nucl Med.* 2010. №51. P.1318-1325.
- 51 Lozano G., Elledge S.J. [p53 sends nucleotides to repair DNA]. *Nature.* 2000. №404. P.24-25.
- 52 Muller P.A., Vousden K.H. [Mutant p53 in cancer: new functions and therapeutic opportunities]. *Cancer Cell.* 2014. №25.P. 304-317.
- 53 Moynahan M.E., Jasin M. [Loss of heterozygosity induced by achromosomal double-strand break]. *Proc Natl Acad Sci. USA,* 1997. №94.P.8988-8993.
- 54 Olive K.P., Politi K. [Translational therapeutics in genetically engineered mouse models of cancer]. *Cold Spring Harb Protoc.* 2014. №2.P.131-43 // doi: 10.1101/pdb.top069997.
- 55 Panier S., Boulton S.J. [Double-strand break repair: 53BP1 comes into focus]. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2014. №15. P.7-18.
- 56 Pacini F., Burrioni L., Ciulli C. et al. [Management of thyroid nodules: a clinicopathological, evidence\_based



approach]. *Eur. J. of Nucl. Med. and Molec. Imaging*. 2004. Vol. 31. P. 1443-1449.

57 Pipiras E., Coquelle A., Bieth A., Debatisse M. [Interstitial deletions and intrachromosomal amplification initiated from a double-strand break targeted to a mammalian chromosome]. *EMBOJ*. 1998. №17. P. 325-33.

58 Rappold I., Iwabuchi K., Date T., Chen J. [Tumor suppressor p53 binding protein 1 (53BP1) is involved in DNA damage-signaling pathways]. *Journal of Cell Biology*. 2001. Vol. 153, №3. P. 613-620.

59 Rinaldo C., Prodosmo A., Mancini F. et al. [MDM2-regulated degradation of HIPK2 prevents p53Ser46 phosphorylation and DNA damage-induced apoptosis]. *Mol Cell*. 2007. №25. P.739-50.

60 Richardson C., Jasin M. [Frequent chromosomal translocations induced by DNA double-strand breaks] // *Nature*. 2000. №405.P. 697-700.

61 Shimizu H., Hupp T.R. [Intrasteric regulation of MDM2]. *Trends Biochem Sci*. 2003. № 28(7). P.346-349.

62 Shmueli A., Oren M. [Mdm2: p53's lifesaver?]. *Mol Cell*. 2007. №25.P.794-796.

63 Schultz L.B., Chehab N.H., Malikzay A., Halazonetis T.D. [p53 binding protein 1 (53BP1) is an early participant in the cellular response to DNA double-strand breaks]. *J Cell Biol*. 2000. №151.P.1381-90.

64 Schwab M., Praml C., Amler L.C. [Genes Chromosomes]. *Cancer*.1996. №16. P. 211-229.

65 Soares P., Trovisco V., Rocha A.S. et al. [BRAF mutations and RET/PTC rearrangements are alternative events in the etiopathogenesis of PTC]. *Oncogene*.2003. №22.P.4578-4580.

66 Trovisco V., Vieira-Castro I., Soares P. et al. [BRAF mutations are associated with some histological types of

papillary thyroid carcinoma]. *J Pathol*. 2004. №202.P. 247-251.

67 Ward I.M., Minn K., Jorda K.G., Chen J. [Accumulation of checkpoint protein 53BP1 at DNA breaks in vesicles binding to phosphorylated histone H2AX]. *J Biol Chem*. 2003. №278.P.19579-82.

68 Ward I.M., Minn K., van Deursen J., Chen J. [p53Binding protein 53BP1 is required for DNA damage responses and tumor suppression in mice]. *Mol Cell Biol*. 2003. №23. P.2556-2563.

69 Wang H., Zhang X., Teng L., Legerski R.J. [DNA damage checkpoint recovery and cancer development]. *Exp Cell Res*. 2015. №334. P. 350-358.

70 Wallace M.D., Southard T.L., Schimenti K.J., Schimenti J.C. Role of DNA damage response pathways in preventing carcinogenesis caused by intrinsic replication stress. *Oncogene*. 2014. №33. P. 3688-3695.

71 Zamzami N., Krotmer G. P53 in apoptosis control: introduction. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2005. №331(3). P.685-687.

72 Zhu C., Mills K.D., Ferguson D.O., Lee C., Manis J., Fleming J., Gao Y., Morton C.C., Alt F.W., Banin S., Moyal L., Shieh S., et al. [Unrepaired DNA breaks in p53-deficient cells lead to oncogenic gene amplification subsequent to translocations]. *Cell*. 2002. №109.P.811-21.

73 Zedenius J., Larsson C., Wallin G. et al. [Alterations of p53 and expression of WAF1/p21 in human thyroid tumors]. *Thyroid*. 1996. Vol.6, №1. P. 1-9.

74 Xu Y., Baltimore D. [Dual roles of ATM in the cellular response to radiation and in cell growth control]. *Genes Dev*. 1996. №10.P.2401-10.

75 Xu Y., Yang E.M., Brugarolas J., Jacks T., Baltimore D. [Involvement of p53 and p21 in cellular defects and tumorigenesis in Atm2/2 mice]. *MolCellBiol*.1998. №18. P.4385-4390.

#### Контактная информация:

**Козыкенова Жанна Укошовна** - зав. кафедрой патологической физиологии им. Т.А.Назаровой, PhD. НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан.

**Почтовый адрес:** Республика Казахстан, 071400, г. Семей, ул. Дулатова 145-55.

**e-mail:** alicher-02@mail.ru

**Телефон:** 87775835617