

УДК 616.44-006-071

**М.Ж. ЕСПЕНБЕТОВА, А.С. КРЫКПАЕВА, К.Ш. АМРЕНОВА,
Г.М. ШАЛГУМБАЕВА, Ж.М. ЖУМАНБАЕВА**

Государственный медицинский университет г. Семей, Казахстан

**РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА НОВООБРАЗОВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ
ЖЕЛЕЗЫ НА МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОМ УРОВНЕ
(обзор литературы)**

Еспенбетова М.Ж.

Изучение рака щитовидной железы на молекулярно-генетическом уровне имеет важное значение в современной онкотиреоидологии. Территория районов, прилегающих к бывшему Семипалатинскому ядерному полигону, является неблагоприятной в отношении радиационного фона и йодной обеспеченности, что, несомненно, сказалось на росте онкологических заболеваний, в том числе и рака щитовидной железы.

В обзоре обсуждаются факторы риска восприимчивости к раку щитовидной железы: влияние йодной недостаточности, радиоактивных эффектов излучения, генетическая связь и роль щитовидно-транскрипционных факторов FOXE1 и NKX2-1, а также приведены результаты проведенных зарубежных научных работ ассоциации исследования генома (Genome-Wide Association Study – GWAS).

Ключевые слова: рак щитовидной железы, папиллярный рак щитовидной железы, радиация, ген FOXE1, ген NKX2-1, однонуклеотидный полиморфизм, ассоциация исследования генома (Genome-Wide Association – GWAS), факторы риска.

Щитовидная железа является железой внутренней секреции, в ее клетках – тироцитах вырабатываются гормоны, необходимые для поддержания гомеостаза организма и контроля обмена веществ и энергии, а также процессы развития тканей и органов. По данным ВОЗ патология щитовидной железы встречается у 8 – 18% взрослого населения земного шара, а это примерно у 1,5 миллиарда человек [1, 2]. Самой часто встречаемой патологией щитовидной железы (ЩЖ) является узлообразование [3], которое считается как доклиническим собирательным понятием, включающим в себя ряд различных заболеваний щитовидной железы, сопровождающихся образованием узлов, это доброкачественные узловые образования, такие как узловые коллоидные, кисты щитовидной железы, «псевдоузлы» при гипертрофической форме аутоиммунного тиреоидита (АИТ), аденомы щитовидной железы и злокачественные опухоли щитовидной железы [4]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) среди эндокринных заболеваний нарушения щитовидной железы занимают второе место после сахарного диабета. В мире более 665 млн. человек имеют эндемический зоб или заболевают другими тиреоидными патологиями, 1,5 млрд. человек сталкиваются с риском развития йододефицитных заболеваний. При этом согласно мировой статистике прирост числа заболеваний щитовидной железы в мире составляет 5% в год. Злокачественные опухоли ЩЖ составляют 1-3% в структуре онкологических патологий [5].

Рак щитовидной железы – злокачественная опухоль, которая развивается из эпителия щитовидной железы и

является наиболее распространенной формой злокачественных новообразований эндокринной системы [5, 6, 7]. По гистопатологическому строению классифицируют РЩЖ как папиллярный, фолликулярный, медулярный или анапластический [8]. Наиболее часто встречающимся гистологическим типом является папиллярный, на его долю приходится около 80% случаев, несколько реже распространен фолликулярный (около 15%), еще реже – медулярный (около 5%) и крайне редко встречается анапластический рак (до 0,2%) [3].

По данным ВОЗ заболевание РЩЖ растет, а также во многих научных исследованиях в настоящее время часто встречаются утверждения о повышении частоты встречаемости рака щитовидной железы по всему миру, это связано с улучшением диагностических возможностей выявления. Широкое внедрение тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ) под ультразвуковым наведением, как «золотого стандарта» в клиническую практику для диагностики узловых образований ЩЖ, позволило увеличить количество выявляемых злокачественных новообразований ЩЖ [9].

В настоящее время благодаря появлению новейших, очень чувствительных и точных УЗИ-аппаратов диагноз рака щитовидной железы можно ставить при размере узла от 4 мм, и такие опухоли ЩЖ могут стать причиной развития регионарных метастазов (метастазов в лимфоузлах) и отдаленных метастазов (в печени, легких, головном мозге, костях).

Как описал Лушников Е.Ф. (2001): "Патология щитовидной железы неоднородна в пространстве (территори-

Контакты: Еспенбетова Майра Жаксимановна, д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой интернатуры по общей врачебной практике (ВОП) с курсом эндокринологии Государственного медицинского университета г. Семей. E-mail: espenbetova@inbox.ru

Contacts: Mayra Zhaksimanovna Yespenbetova, MD, Professor, Head of the Department of internship in general practice (GP) with a course of endocrinology of the Semey State Medical University. E-mail: espenbetova@inbox.ru

альна), изменяется во времени (патоморфоз), многомерна (различна по нозологическим формам и проявлениям на различных структурных уровнях) и системна (обусловлена особенностями человека как биосоциального существа и его связями с естественным и социальным окружением), а потому требует комплексного изучения по специальным программам”.

Папиллярный рак щитовидной железы (ПРЩЖ) может развиваться у людей самых разных возрастных групп, даже у новорожденных. Однако пик заболеваемости приходится на возрастную группу 30-50 лет. У людей старше пятидесяти лет наблюдается более агрессивное течение данного вида РЩЖ. Показатели онкологических заболеваний щитовидной железы, в частности наиболее общей формы папиллярного рака щитовидной железы (ПРЩЖ), увеличились за последние три десятилетия [11]. В экономически развитых странах ежегодно регистрируются от 0,5 до 10 на 100 000 человек с диагнозом РЩЖ [12]. В Европе наблюдается широкий диапазон распространенности заболеваемости РЩЖ, самый высокий уровень заболеваемости приходится на Италию, самые низкие показатели наблюдаются в Испании и Соединенном Королевстве [13]. По половому признаку РЩЖ чаще встречается у женщин, так по данным ВОЗ 2,7% всех онкологических заболеваний щитовидной железы приходится на женщин, а у мужчин этот показатель равен 0,7% [12, 14, 15, 16].

Одним из этиологических факторов риска развития ПРЩЖ является ионизирующая радиация. Данный фактор стимулирует генетический полиморфизм восприимчивости к ПРЩЖ. Идентификация и дальнейшая оценка соответствующих генетических вариаций важны для понимания потенциала механизма, участвующего в канцерогенезе щитовидной железы [17].

Как было сказано выше, заболеваемость ПРЩЖ растет, это связано как с улучшением диагностики [18], так и агрессивным воздействием факторов окружающей среды, в том числе экологических и медицинских источников ионизирующего излучения [19]. ПРЩЖ также может развиваться после воздействия радиоактивного йода или недостаточного приема йода [20].

Роль щитовидно-транскрипционных факторов FOXE1 и NKX2-1

Последние данные, основанные на популяционных исследованиях, показали ассоциацию однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП-SNP), близких к Forkhead box E1 (FOXE1) гена со спорадической [21-25], а также семейной [23, 24] и радиационной этиологии РЩЖ [26]. РЩЖ характеризуется высоким риском развития у людей с отягощённым семейным анамнезом [27, 28]. Наблюдаемая семейная предрасположенность к заболеваниям щитовидной железы и РЩЖ, даже при различных дозах излучения, говорит о важности генетического фактора в развитии ПРЩЖ [29]. При изучении связи развития ПРЩЖ в семьях были выявлены предполагаемые локусы, но не гены высокой пенетрантности, возможно, из-за малых размеров выборки или генетической гетерогенности заболевания [30]. Объединенные исследования по изучению генома или генов-кандидатов сообщили о связи между однону-

клеотидным полиморфизмом и риском развития ПРЩЖ в отсутствие фактора [31].

Совсем недавно объединенные исследования, проведенные на популяции людей, подвергшихся ионизирующей радиации, поддержали идею о том, что ПРЩЖ является результатом сложного взаимодействия нескольких неприхотливых аллелей риска в низких и умеренных генах пенетрации и ионизирующей радиации [26, 32]. NKX2-1 (NK2 homeobox 1), являющийся первым щитовидно-транскрипционным фактором (TTF1 – Thyroid Transcription Factor 1), и FOXE1 (Forkhead box factor E1) также называют вторым щитовидно-транскрипционным фактором (TTF2 – Thyroid Transcription Factor 2) убедительные кандидаты, связанные с дифференцированными раками щитовидной железы в разных популяциях из-за их роли в развитии щитовидной железы и ответа на повреждение ДНК [33]. Гены трех распространенных заболеваний, расщелины губы и нёба (заячья губа и волчья пасть), гипотиреоза и рака щитовидной железы – все расположены в локусе FOXE1, но причинные варианты до сих пор не определены. У пациентов с расщелиной губы и нёба частота кодирования мутации в FOXE1 не учитывается за риск, приходящийся в этом локусе, предполагая, что общие аллели риска живут в близлежащих регуляторных элементах [34]. Изолированная заячья губа с атрезией нёба или без неё и волчья пасть являются врожденными дефектами с сильным генетическим компонентом, который остается частично неясным. В то время как изучение влияния внешних факторов (курение, алкоголь, питание) на зачатие и беременность, проведенные на близнецах, семейные, популяционные исследования четко установили генетическую этиологию возникновения этих синдромов. Наблюдается 40-кратное увеличение распространённости этого заболевания среди родственников первой степени родства по сравнению с населением в целом [35]. Важно отметить, что FOXE1, вероятно, соответствующий ген, потому что гомозиготная мутация FOXE1 вызывает синдром Бэмфорта–Лазаря, который характеризуется атрезией нёба, раздвоением надгортанника, агенезией или дисгенезией щитовидной железы и гипотиреоза [36, 37, 38]. У пациентов с синдромом Бэмфорта–Лазаря, у которых наблюдаются различные заболевания щитовидной железы, такая же общая карта расположения в локусе FOXE1, но причинно-следственные варианты этих расстройств в этом локусе остаются неизвестными [34]. Заболевания щитовидной железы, в том числе наследственный гипотиреоз вследствие дисгенезии щитовидной железы [25, 26, 27], гипотиреозидизм [28, 29] зоб, немедулярный РЩЖ [30, 31], ПРЩЖ [32, 35], радиационно-индуцированный рак щитовидной железы после аварии на Чернобыльской АЭС [36, 37] и РЩЖ [38, 39, 40] отображаются на 9q22.

Кроме того, количество биомаркеров метаболизма щитовидной железы также связаны в этом локусе [21, 46-54]. Эмпирические данные исследований по изучению других видов рака предполагают, что большая часть семейного риска развития РЩЖ, вероятно, является следствием совместного наследования нескольких низких/умеренных проникающих аллелей, некоторые из них могут быть общими.

Исследования, проводимые ассоциацией исследования генома (Genome-Wide Association Studies – GWAS)

Последние исследования, проведенные ассоциацией генома (GWAS), имеют надежные данные для общей восприимчивости к ПРЩЖ. В первую очередь GWAS определены 9q22.33 (rs965513) с FOXE1 и 14q13.3 (rs944289) с NKX2-1 в качестве одного из близлежащих генов [40]. Эти наблюдения согласуются с доказательствами, что FOXE1 участвует в гомеостазе щитовидной железы, в регулировании тиреоглобулина и тиреоидпероксидазы [55]. Ген FOXE1 расположен на длинном (Q) плече 9 хромосомы в положении 22 FOXE1 [18, 56]. FOXE1 и NKX2-1 – два известных генетических фактора предрасположенности к спорадической папиллярной карциноме щитовидной железы у европейцев, но их объединение у других этносов до сих пор неизвестны [45].

Недавно были проведены исследования по изучению двух геномов ассоциации (GWAS) к ПРЩЖ. В первом исследовании, которое проводилось на Исландской популяции, рассматривался вопрос возникновения спорадического ПРЩЖ, в исследование вошли 192 пациента с ПРЩЖ и 37196 человек контрольной группы, в последующем проводилась репликация лиц европейского происхождения. По результатам данного исследования FOXE1 и NKX2-1 показали сильные сигналы ассоциации с раком щитовидной железы [21]. Второе исследование по изучению геномов проведено с помощью радиационно-связанных ПРЩЖ у 667 молодых пациентов, подвергшихся воздействию радиоактивного йода в детстве, и у 1275 людей контрольной группы, проживавших в радиационно-загрязненных районах Белоруссии во время Чернобыльской аварии. В этом исследовании ген FOXE1 показал сильную ассоциацию с излучением, связанной с ПРЩЖ ($p=4.8310$, $OR=1.65$, 95% ДИ 1,43 до 1,91 для rs965513), в то же время так и не было найдено никакой связи с NKX2-1 ($p=0.17$, $OR=1.13$, 95% ДИ от 0,95 до 1,36 rs944289). Эти результаты показывают, что FOXE1 является основным генетическим фактором, определяющим предрасположенность к РЩЖ, независимо от этологии и возраста [39]. Исследование по изучению карциномы щитовидной железы, проведенное в Японии, показало высокую частоту ПРЩЖ среди японского населения, где BRAFV600E положительный в 80%, а в европейской популяции он равен 50%.

Оба гена FOXE1 и NKX2-1 были связаны с повышенным риском спорадического рака щитовидной железы среди японской популяции. Нечеткие ассоциации наблюдались либо SNP со статусом гена BRAF V600 [15]. Похожие результаты наблюдались также в корейской популяции [62]. Эти результаты связывают с высокой концентрацией йода. Предполагается, что тип карциномы щитовидной железы зависит от приема йода, более агрессивные фолликулярная и анапластическая карциномы наблюдаются в йододефицитных районах, а папиллярные карциномы в богатых йодом регионах [63, 64].

Факторы риска восприимчивости к раку щитовидной железы

В одном из последних исследований выявлена значимая

связь между распространенностью BRAF V600E мутации и высокого потребления йода [65]. Мутация гена BRAF V600E является наиболее распространенным генетическим изменением во взрослой спорадической ПРЩЖ и характеризуется агрессивной клинико-патологической картиной, в том числе экстрагитреоидным вторжением, с метастазами в лимфатические узлы на поздних стадиях опухоли и неблагоприятным прогнозом [52]. Критическим фактором, влияющим на заболеваемость РЩЖ у детей, является дефицит йода, который способствует потреблению радиоактивного йода и увеличению размеров щитовидной железы [20, 66-72]. Исследование случай-контроль, в котором приняли участие белорусские и российские дети, показало сильную дозозависимую индукцию РЩЖ, при этом наблюдается линейная зависимость между риском развития РЩЖ и дозой облучения [20]. Другое исследование по изучению распространенности РЩЖ, проведенное на белорусской и украинской когортах, также выявило линейную зависимость доза-ответ [73, 74]. Таким образом, вполне очевидно, что облучение является причинным фактором развития РЩЖ у детей. Межгенные исследования GWAS ОНП rs965513 подтвердили ассоциацию ПРЩЖ как с радиацией [26], так и без неё [17].

Предыдущие исследования показали различия в экспрессии генного профиля между ПРЩЖ и нормальными тканями щитовидной железы [75-80]. Была использована стратегия определения ключевой экспрессии генов у детей для различия радиационно-индуцированного РЩЖ и спорадических случаев. Был проведен ряд исследований, некоторые из них сообщили об уникальном изменении в экспрессии генов при радиационно-индуцированном РЩЖ у детей, тогда как другие исследования не смогли идентифицировать гены [81, 82, 83].

Важно отметить, что выявленные гены были очень разные между исследованиями, с небольшой рекуррентностью генов. Совсем недавно было проведено сравнение экспрессии генного профиля в нормальной контралатеральной ткани щитовидной железы, полученной от детей, подвергшихся и не подвергшихся радиационному излучению после аварии на Чернобыльской АЭС [84]. Исследование выявило подпись генной экспрессии, генная продукция которых связана с общей клеточной пролиферацией. Следует учитывать, что на экспрессию генов могут воздействовать вмешивающие факторы, такие как возраст, пол, этническая принадлежность, и патологические особенности опухолей, и это может вызвать большие расхождения между исследованиями [85].

Известно несколько факторов риска развития ПРЩЖ, такие как наличие в анамнезе доброкачественных опухолей щитовидной железы, воздействие ионизирующей радиации и женский пол [86]. Наблюдается высокий риск развития ПРЩЖ у людей, находящихся в первой степени родства с больными ПРЩЖ, предполагается, что генетический фактор влияет на риск развития онкологических заболеваний щитовидной железы [87]. Однако, эти GWAS были небольшими, и вполне вероятно, что дополнительные общие факторы, влияющие на риск развития дифференцированного рака щитовидной железы ДРЩЖ, должны быть еще открыты [49].

Хотя этиологические факторы риска развития РЩЖ не совсем ясны, есть достаточные доказательства в пользу генетических и экологических факторов. Согласно последним данным ионизирующая радиация, особенно воздействие радиоактивного йода в детстве, являются сильными предикторами развития ПРЩЖ [88]. С другой стороны, генетическая предрасположенность играет важную роль, о чем свидетельствует ряд исследований случай-контроль. Согласно данным одного из таких крупных исследований, опубликованных на сегодняшний день, соотношение риска наследственного ПРЩЖ в первой степени родства пробанда ПРЩЖ достигает 8-12, что является самым высоким из всех видов рака [89, 90, 91]. 5-10% пробанд ПРЩЖ имеют, как минимум, первую или вторую степень родства с ПРЩЖ [92, 93]. Тем не менее, удивительно, что в больших семьях с множественными случаями ПРЩЖ часто не проявляются законы Менделя. Эти факты свидетельствуют о том, что генетическая предрасположенность не вызвана типичными генами высокой пенетрантности. Вместо этого возможно гены низкой пенетрантности действуют совместно друг с другом и/или с факторами окружающей среды [94]. Такие гены не обнаруживаются с помощью анализа сцепления, но могут быть найдены ассоциированным анализом в больших базах данных [95].

Были обнаружены два ОНП, которые показали сильную ассоциацию с ПРЩЖ. Варианты были локализованы в 9q22.33 и 14q13.3 соответственно, это было также подтверждено в других исследованиях [45, 96]. Поскольку оба ОНП находятся в бедных геном-регионах, не были представлены аллели генов кандидатов, вызывающих поражение или ассоциированных с риском. Скорее всего, эффект rs944289 генотипа проявляется в раковых клетках щитовидной железы с действием тиреоидных факторов [97].

Хотя rs944289 находится в 249 kb от области неизвестного гена как транскрипционная единица или прогнозируемый экзон, NKX2-1 ген один из самых близких генов, который находится в этой области. Ген NKX2-1 расположен на длинном (Q) плече 14 хромосомы в положении 13, NKX2-1 другой специфичный для щитовидной железы транскрипционный фактор, который вместе с FOXE1 проявляется на ранних стадиях морфогенеза щитовидной железы и играет важную роль в формировании щитовидной железы [45]. Транскрипционный фактор щитовидной железы-1 (ТТФ-1) – это белок, который регулирует транскрипцию генов, специфичных для щитовидной железы, легких и промежуточного мозга. Он также известен как специфический для щитовидной железы усилитель-связывающего белка и используется при анатомических поражениях как маркер, определяющий происхождение опухоли из ткани легких или щитовидной железы [98, 99]. ТТФ-1 положительные клетки обнаружены в легких как пневмоциты второго типа и бронхиальные экзокринные клетки. Щитовидные, фолликулярные и парафолликулярные клетки также положительные для ТТФ-1.

Как правило, они положительные для рака легких, аденокарциномы, в то время как для плоскоклеточного рака и крупноклеточной карциномы редко положительные. ТТФ-1 больше, чем просто клинический маркер аденокарциномы легкого. Он играет важную роль в подтверждении рака

легких в экспериментальных наблюдениях [100-103]. Исследования на мышах показали, что мыши, лишённые гена NKX2-1, умирают при рождении, потому что им не хватает нормальной щитовидной железы и легких, это подтверждает важную роль данного гена в эмбриональной дифференциации этих органов [104].

Мутации в FOXE1 были зарегистрированы у некоторых пациентов с плоскоклеточным раком легких и желудка [105,106], в некоторых случаях мутации подтверждались соматически. Однако, функциональные последствия этих мутаций не были исследованы, что делает мутацию сомнительной, учитывая, что уровень экспрессии FOXE1 незначителен или низкий в этих тканях [17].

Вполне возможно, что соматические мутации в FOXE1 не самые мощные пусковые механизмы канцерогенеза щитовидной железы, но они могут в сочетании с другими онкогенными факторами (такими как BRAF мутация), способствовать дедифференцировке тироцитов и прогрессированию РЩЖ. В то время как есть доказательства для дедифференцировки в двух случаях ПРЩЖ двойной BRAF и FOXE1 мутацией, небольшое количество случаев исключают определенные выводы. Необходимы дальнейшие исследования для изучения вероятной совместной роли BRAF мутации и FOXE1 инактивации для идентификации механизмов, с помощью которых происходит данная кооперация [25, 44].

Важность отдаленных взаимодействий в 9q22 может быть актуальна в генетической предрасположенности к ПРЩЖ, генотип риска rs965513 значительно ассоциировался с низкой экспрессией FOXE1 [107]. Несколько исследований по геномному масштабированию хроматина выявили обогащенный GWA ОНП в регуляции элементов ДНК, предполагая, что многие функциональные варианты могут повлиять на регулирование генов [108-111].

FOXE1 является частью сети факторов, которые помогают поддерживать дифференциацию щитовидной железы через транскрипционную регуляцию специфичного тироидного гена, в том числе тиреоглобулина и тироидной пироксидазы [112].

FOXE1 связывает тиреоглобулин и тиреопероксидазу в фолликулярных клетках щитовидной железы [113, 114]. Последние данные свидетельствуют, что FOXE1 также регулирует другие гены, важные для функции щитовидной железы, такие как двойная оксидаза (DUOX2, которая генерирует гидроксид пироксидазу, необходимый для тиреопероксидазы – ТПО) и натрий-йодный симпортер (НИС) [115, 116].

Было показано, что подавление FOXE1 в линии клеток щитовидной железы приводит к значительному снижению уровня mRNA и белков в НИС [115].

Поэтому потеря регуляторной активности FOXE1 может способствовать дедифференцировке фолликулярных клеток щитовидной железы, особенно в присутствии других онкогенных факторов. Это также может иметь терапевтическое значение, необходимое для НИС и ТПО для эффективности радиоактивного лечения йодом [117].

FOXE1 относится к большой семье Forkhead (FOX) транскрипционного фактора, который кодирует транскрипционный фактор, содержащий Forkhead домен, для ДНК

связывания и полиаминный домен для неопределенных функций. Представители этого семейства присутствуют в широком диапазоне тканей, участвуя в различных процессах и, как полагают, играют важную роль в посредничестве трансформирующего фактора роста в суперсемейном сигнале путем связывания белков [118].

Расширение полиаланиновых путей в транскрипционном факторе рассматривается как молекулярный фактор многочисленных заболеваний, характеризующихся врожденными пороками развития и/или умственной отсталостью, а удлинение этих путей ассоциируется с высокой заболеваемостью, более тяжелой клинической картиной и неблагоприятным прогнозом [119]. В аланин-богатых участках были найдены несколько факторов транскрипции, которые подавляют транскрипцию генов-мишеней. Эти аланин-богатые последовательности образуют а-спиральные участки и несут ответственность за транскрипционное подавление [41, 120]. Расширение аланина может привести к нарушению конформации белка и потенциально влиять на процесс регуляции транскрипции, ослабляя специфическое связывание с ДНК или изменяя кофактор строения белка.

Транскрипционный эффект различных растяжений длины полиаланиновых аллелей не всегда конкордантен: в то время как Баллок и др. показали, что 16-аланин аллель менее транскрипционно активен, чем 14-аланин аллель в FOXE1 реагирующих генах *in vitro*, другие исследователи сообщили о повышении транскрипционной активности 16-аланин аллелей [44] или не было разницы между аллелями [121]. Кроме того, качественные исследования обнаружили, что транскрипции FOXE1 были более распространены у больных ПРЦЖ, у которых было гомозиготное 16/16, чем у людей без ПРЦЖ с 14/14 генотипами [48], и совсем недавно было показана ассоциация 16-аланин аллеля с FOXE1 в ПРЦЖ [23, 44].

По-видимому отличительной чертой этих генов является дедифференцировка, позволяющая вводить для злокачественной трансформации в тканях ЩЖ.

ВЫВОДЫ

Ранняя диагностика злокачественных новообразований ЩЖ является одним из основных факторов, влияющих на прогноз жизни больных РЩЖ. Семейная агрегация заболеваний щитовидной железы и рака щитовидной железы, даже в присутствии широко различной дозы излучения, показывает, что генетические факторы могут способствовать риску папиллярного рака щитовидной железы.

Гены FOXE1 rs965513 – щитовидно-специфический фактор транскрипции, играющий важную роль в морфогенезе щитовидной железы, и NKX2-1 rs944289, также являющийся еще одним транскрипционным фактором щитовидной железы (ЩТФ-ТТФ), который вместе с FOXE1 определяется на ранних стадиях морфогенеза ЩЖ, участвующий в развитии щитовидной железы, и в последнее время сообщалось о сильнейшей связи этих генетических маркеров с риском к спорадическому ПРЦЖ у разных популяций.

Объединение гена FOXE1 было показано ранее в исследованиях GWAS для спорадической ПРЦЖ, так же как и для радиационно-связанных ПРЦЖ в европейских популяциях. Отсутствие значимого взаимодействия между

изучаемыми однонуклеотидными полиморфизмами (ОНП) и индивидуальным стабильным уровнем потребления йода может быть связано с ограниченной статистической мощностью исследований, чтобы обнаружить их. Найденные данные утверждают, что и излучение, и генетическая связь увеличивают риск ПРЦЖ, но не раскрывают никакого статистического взаимодействия между ними. Следовательно, абсолютная разница в риске между носителями высокой и низкой степени риска генетические варианты будут больше у тех людей, подвергшихся воздействию радиации; то же самое увеличение абсолютного риска из-за данной дозы облучения будет больше у носителей аллелей риска. В случае ОНП ПРЦЖ это может быть связано с пониженной эффективностью ремонта двухцепочечных перерывов в ДНК, вызванной радиацией. Дальнейшие молекулярные исследования для выяснения отношения между изменениями последовательности в FOXE1 и эффекта ионизирующего излучения показывают участие в расширении полиаланинового тракта FOXE1 в восприимчивости к ПРЦЖ и вносит новое понимание роли такой аминокислоты, как расширенного фактора транскрипции в развитии рака. В заключение мы должны идентифицировать новые соматические мутации FOXE1 в ПРЦЖ и показать, что эти мутации ухудшают транскрипционную функцию. Найденные данные укрепляют связь между FOXE1 и раком щитовидной железы и предполагают, что мутационная инактивация FOXE1 может способствовать туморогенезу в подгруппе рака щитовидной железы и ген FOXE1 функционирует как генетический фактор риска, связанный с восприимчивостью к папиллярному раку щитовидной железы независимо от этнической принадлежности.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Чумаков А.А., Суханов Г.А., Александров Ю.К. и соавт. Возможности двухэтапного инструментального скрининга в выявлении заболеваний щитовидной железы в эндемическом очаге // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 1999. – Т. 158, № 2. – С. 9-12
- 2 Тодоренко В.Н., Ковалевич Н.А. и соавт. Пункционная биопсия щитовидной железы под контролем УЗИ // Тезисы докл. 3 съезда Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики. – М., 1999. – С. 189-190
- 3 Агантаева Б.Ж. Ранняя диагностика узловых форм щитовидной железы: автореф. ... канд. мед. наук: 14.00.03. – Семей, 2010
- 4 Дедов И.И., Трошина Е.А., Юшков П.В., Александрова Г.Ф. Диагностика и лечение узлового зоба. Методические рекомендации. – Петрозаводск, 2003. – 56 с.

- 5 Ольшанский В.О., Сергеев С.А. и др. Первично-множественные опухоли у больных с новообразованиями щитовидной железы. Хирургия эндокринных желез. – СПб, 1996. – С. 80-82
- 6 Секач Н.С., Хлявин В.И., Ржеутский В.А. Перспективные направления в УЗД заболеваний щитовидной железы // Мед. новости. – 1997. – № 9. – С. 26-27
- 7 Шишков Р.В., Поляков В.Г. Современные вопросы лечения первичного и рецидивного рака щитовидной железы // Вестник Российской Академии Медицинских Наук. – 2000. – № 6. – С. 46-50
- 8 Hu M.I., Vassilopoulou-Sellin R., Lustig R., Lamont J.P., Pazdur R., Wagman L.D., Camphausen K.A., Hoskins W.J. Thyroid and Parathyroid Cancers. Cancer Management: A Multidisciplinary Approach. London, England: UBM, 2008. – N11
- 9 Александров Ю.К., Могутов М.С., Патрунов Ю.Н., Сенча А.Н. Малоинвазивная хирургия щитовидной железы. – М., 2005. – 287 с.
- 10 Лушников Е.Ф. Чернобыль: патология щитовидной железы (факты и объяснения) // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2001. – № 5. – С. 16-25. <http://www.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=64923>
- 11 Kilfoy B.A., Devesa S.S., Ward M.H. et al. Gender is an age-specific effect modifier for papillary cancers of the thyroid gland // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. – 2009. – Vol. 18. – P. 1092–1100
- 12 Agate L., Lorusso L., Elisei R. New and old knowledge on differentiated thyroid cancer epidemiology and risk factors // J Endocrinol Invest. – 2012. – Vol. 35. – P. 3-9
- 13 Curado M.P., Edwards B., Shin H.R., Storm H., Ferlay J., Heanue M., Cancer Incidence in Five Continents, IX, Internatoinal association of cancer registries, 2000. Vol. IX. – No 160. <http://ci5.iarc.fr/CI5i-ix/ci5i-ix.htm>
- 14 Ferlay J. et al. Estimation of the burden of cancer worldwide in 2008: GLOBOCAN 2008 // Int J Cancer. – 2010. – Vol. 127. – P. 2893-2917
- 15 Leenhardt L. et al. Thyroid Cancer Committee. Increased incidence of thyroid carcinoma in france: a true epidemic or thyroid nodule management effects? Report from the French Thyroid Cancer Committee // Thyroid. – 2004. – Vol. 14. – P. 1056–1060
- 16 Li N., Du X.L., Reitzel L.R., Xu L., Sturgis E.M. Impact of enhanced detection on the increase in thyroid cancer incidence in the United States: review of incidence trends by socioeconomic status with in the surveillance, epidemiology, and end results registry, 1980–2008 // Thyroid. – 2013. – Vol. 23. – P. 103–110
- 17 Adjadj E., Schlumberger M., de Vathaire F. Germ-line DNA polymorphisms and susceptibility to differentiated thyroid cancer // Lancet Oncol. – 2009. – Vol. 10. – P. 181-190
- 18 Mond M. et al. Somatic Mutations of FOXE1 in Papillary Thyroid // Cancer THYROID. – 2015. – Vol. 25. – No 8. – P. 904-910
- 19 Zhu C., Zheng T., Kilfoy B.A. et al. A birth cohort analysis of the incidence of papillary thyroid cancer in the United States, 1973-2004 // Thyroid. – 2009. – Vol. 19. – P. 1061–1066
- 20 Cardis E., Kesminiene A., Ivanov V. et al. Risk of thyroid cancer after exposure to 131I in childhood // J Natl Cancer Inst. – 2005. – Vol. 97. – P. 724–732
- 21 Gudmundsson J., Sulem P., Gudbjartsson D.F. et al. Common variants on 9q22.33 and 14q13.3 predispose to thyroid cancer in European populations // Nat Genet. – 2009. – Vol. 41. – P. 460–464.
- 22 Landa I., Ruiz-Llorente S., Montero-Conde C. et al. The variant rs1867277 in FOXE1 gene confers thyroid cancer susceptibility through the recruitment of USF1/USF2 transcription factors // PLoS Genet. – 2009. – Vol. 5. – No 9. – P. 1-12
- 23 Tomaz R.A., Sousa I., Silva J.G. et al. FOXE1 polymorphisms are associated with familial and sporadic nonmedullary thyroid cancer susceptibility // Clin Endocrinol (Oxf). – 2012. – Vol. 77. – P. 926–933
- 24 Bonora E., Rizzato C., Diquigiovanni C. et al. The FOXE1 locus is a major genetic determinant for familial nonmedullary thyroid carcinoma // Int J Cancer. – 2014. – Vol. 134. – P. 2098–2107
- 25 Penna-Martinez M., Epp F., Kahles H. et al. FOXE1 association with differentiated thyroid cancer and its progression // Thyroid. – 2014. – Vol. 24. – P. 845–851
- 26 Takahashi M., Saenko V.A., Rogounovitch T.I. et al. The FOXE1 locus is a major genetic determinant for radiation-related thyroid carcinoma in Chernobyl // Hum Mol Genet. – 2010. – Vol. 19. – P. 2516–2523
- 27 Hemminki K., Eng C., Chen B. Familial risks for nonmedullary thyroid cancer // J Clin Endocrinol Metab. – 2005. – Vol. 90. – P. 5747–5753
- 28 Hemminki K., Sundquist J., Lorenzo Bermejo J. Familial risks for cancer as the basis for evidence-based clinical referral and counseling // Oncologist. – 2008. – Vol. 13. – P. 239–247
- 29 Kabacik S., Mackay A., Tamber N. et al. Gene expression following ionising radiation: identification of biomarkers for dose estimation and prediction of individual response // Int J Radiat Biol. – 2011. – Vol. 87. – P. 115–129
- 30 Bonora E., Tallini G., Romeo G. Genetic predisposition to familial nonmedullary thyroid cancer: an update of molecular findings and state of the art studies // J Oncol. – 2010. – Vol. 2010. – P. 385206
- 31 Landa I., Robledo M. Association studies in thyroid cancer susceptibility: are we on the right track? // J Mol Endocrinol. – 2011. – Vol. 47. – P. 43–58
- 32 Akulevich N.M., Saenko V.A., Rogounovitch T.I. et al. Polymorphisms of DNA damage response genes in radiation-related and sporadic papillary thyroid carcinoma // Endocr Relat Cancer. – 2009. – Vol. 16. – P. 491-503
- 33 Pereda C., Lesueur F. et al. Common variants at the 9q22.33, 14q13.3 and ATM loci, and risk of differentiated thyroid cancer in the Cuban population // BMC genetics. – 2015. – P. 16-22
- 34 Lidral A.C., Liu H., Steven A. et al. A single nucleotide polymorphism associated with isolated cleft lip and palate, thyroid cancer and hypothyroidism alters the activity of an oral epithelium and thyroid enhancer near FOXE1 // Human Molecular Genetics. – 2015. – Vol. 24, No 14. – P. 3895–3907
- 35 Mitchell L.E., Christensen K. et al. Evaluation of family history data for Danish twins with nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate // Am. J. Med. Genet. – 1997. – Vol. 72. – P. 120–121
- 36 Castanet M., Park S., Smith A. et al. A novel loss of

- function mutation in TTF-2 is associated with congenital hypothyroidism, thyroid agenesis and cleft palate // *Hum. Mol. Genet.* – 2002. – Vol. 11. – P. 2051–2059
- 37 Clifton-Bligh R.J., Wentworth J.M., Heinz P. et al. Mutation of the gene encoding human TTF-2 associated with thyroid agenesis, cleft palate and choanal atresia // *Nat. Genet.* – 1998. – Vol. 19. – P. 399–401
- 38 Baris I., Arisoy A.E., Smith A. et al. A novel missense mutation in human TTF-2 (FKHL15) gene associated with congenital hypothyroidism but not athyreosis // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2006. – Vol. 91. – P. 4183–4187
- 39 Hishinuma A., Ohyama Y., Kuribayashi T. et al. Polymorphism of the polyalanine tract of thyroid transcription factor-2 gene in patients with thyroid dysgenesis // *Eur. J. Endocrinol.* – 2001. – Vol. 145. – P. 385–389
- 40 Carre A., Castanet M., Sura-Trueba S. et al. Polymorphic length of FOXE1 alanine stretch: evidence for genetic susceptibility to thyroid dysgenesis // *Hum. Genet.* – 2007. – Vol. 122. – P. 467–476
- 41 Szczepanek E., Ruchala M., Szaflarski W. et al. FOXE1 polyalanine tract length polymorphism in patients with thyroid hemiagenesis and subjects with normal thyroid // *Horm. Res. Paediatr.* – 2011. – Vol. 75. – P. 329–334
- 42 Eriksson N., Tung J.Y., Kiefer A.K. et al. Novel associations for hypothyroidism include known autoimmune risk loci // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7, No 4. – P. 1–8
- 43 Denny J.C., Crawford D.C., Ritchie M.D. et al. Variants near FOXE1 are associated with hypothyroidism and other thyroid conditions: using electronic medical records for genome and phenome-wide studies // *Am. J. Hum. Genet.* – 2011. – Vol. 89. – P. 529–542
- 44 Bullock M., Duncan E.L., O'Neill C. et al. Association of FOXE1 polyalanine repeat region with papillary thyroid cancer // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2012. – Vol. 97. – P. 1814–1819
- 45 Matsuse M., Takahashi M., Mitsutake N. et al. The FOXE1 and NKX2-1 loci are associated with susceptibility to papillary thyroid carcinoma in the Japanese population // *J. Med. Genet.* – 2011. – Vol. 48. – P. 645–648
- 46 Zhan M., Chen G., Pan C.M. et al. Genome-wide association study identifies a novel susceptibility gene for serum TSH levels in Chinese populations // *Hum. Mol. Genet.* – 2014. – Vol. 23. – P. 5505–5517
- 47 Damiola F., Byrnes G., Moissonnier M. et al. Contribution of ATM and FOXE1 (TTF2) to risk of papillary thyroid carcinoma in Belarusian children exposed to radiation // *Int. J. Cancer.* – 2014. – Vol. 134. – P. 1659–1668
- 48 Kallel R., Belguith-Maalej S., Akdi A. et al. Genetic investigation of FOXE1 polyalanine tract in thyroid diseases: new insight on the role of FOXE1 in thyroid carcinoma // *Cancer Biomark.* – 2010. – Vol. 8. – P. 43–51
- 49 Kohler A., Chen B., Gemignani F. et al. Genome-wide association study on differentiated thyroid cancer // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2013. – Vol. 98. – P. 1674–1681
- 50 Medici M., van der Deure W.M., Verbiest M. et al. A large scale association analysis of 68 thyroid hormone pathway genes with serum TSH and FT4 levels // *Eur. J. Endocrinol.* – 2011. – Vol. 164. – P. 781–788
- 51 Lowe J.K., Maller J.B., Pe'er I. et al. Genome-wide association studies in an isolated founder population from the Pacific Island of Kosrae // *PLoS Genet.* – 2009. – Vol. 6. – No 5. – P. 634–641
- 52 Comuzzie A.G., Cole S.A., Laston S.L. et al. Novel genetic loci identified for the pathophysiology of childhood obesity in the Hispanic population // *PLoS One.* – 2012. [www.http://journals.plos.org/](http://journals.plos.org/)
- 53 Alul F.Y., Shchelochkov O.A., Berberich S.L. et al. Genetic associations with neonatal thyroid-stimulating hormone levels // *Pediatr. Res.* – 2013. – Vol. 73. – P. 484–491
- 54 Porcu E., Medici M., Pistis G. et al. A meta-analysis of thyroid-related traits reveals novel loci and gender-specific differences in the regulation of thyroid function // *PLoS Genet.* – 2013. [www.http://journals.plos.org/](http://journals.plos.org/)
- 55 Santisteban P., Acebron A., Polycarpou-Schwarz M., Di Lauro R. Insulin and insulin-like growth factor I regulate a thyroid-specific nuclear protein that binds to the thyroglobulin promoter // *Mol. Endocrinol.* – 1992. – Vol. 6. – P. 1310–1317
- 56 Clifton-Bligh R.J., Wentworth J.M., Heinz P. et al. “Mutation of the gene encoding human TTF-2 associated with thyroid agenesis, cleft palate and choanal atresia” // *Nat Genet.* – 1998. – Vol. 19(4). – P. 399–401
- 57 Kumagai A., Namba H., Akanov Z., Saenko V.A., Meirmanov S., Ohtsuru A., Yano H., Maeda S., Anami M., Hayashi T., Ito M., Sagandikova S., Eleubaeva Z., Mussinov D., Espenbetova M., Yamashita S. Clinical implications of preoperative rapid BRAF analysis for papillary thyroid cancer // *Endocr J.* – 2007. – Vol. 54(3). – P. 399–405
- 58 Nakayama H., Yoshida A., Nakamura Y. et al. Clinical significance of BRAF (V600E) mutation and Ki-67 labeling index in papillary thyroid carcinomas // *Anticancer Res.* – 2007. – Vol. 27. – P. 3645–3649
- 59 Watanabe R., Hayashi Y., Sassa M. et al. Possible involvement of BRAFV600E in altered gene expression in papillary thyroid cancer // *Endocr J.* – 2009. – Vol. 56. – P. 407–414
- 60 Zuo H., Nakamura Y., Yasuoka H. et al. Lack of association between BRAF V600E mutation and mitogen-activated protein kinase activation in papillary thyroid carcinoma // *Pathol Int.* – 2007. – Vol. 57. – P. 12–20
- 61 Xing M. BRAF mutation in papillary thyroid cancer: pathogenic role, molecular bases and clinical implications // *Endocr Rev.* – 2007. – Vol. 28. – P. 742–762
- 62 Kim S.W., Lee J.I., Kim J.W. et al. BRAFV600E mutation analysis in fine-needle aspiration cytology specimens for evaluation of thyroid nodule: a large series in a BRAFV600E-prevalent population // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2010. – Vol. 95. – P. 3693–3700
- 63 Feldt-Rasmussen U. Iodine and cancer // *Thyroid.* – 2001. – Vol. 11. – P. 483–486
- 64 Williams E.D., Abrosimov A., Bogdanova T. et al. Morphologic characteristics of Chernobyl-related childhood papillary thyroid carcinomas are independent of radiation exposure but vary with iodine intake // *Thyroid.* – 2008. – Vol. 18. – P. 847–852.
- 65 Guan H., Ji M., Bao R. et al. Association of high iodine intake with the T1799A BRAF mutation in papillary thyroid cancer // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2009. – Vol. 94. – P. 1612–1617
- 66 Tronko M.D., Howe G.R., Bogdanova T.I. et al. A co-

hort study of thyroid cancer and other thyroid diseases after the chornobyl accident: thyroid cancer in Ukraine detected during first screening // *J Nat Cancer Inst.* – 2006. – Vol. 98. – P. 897–903

67 Ron E. Thyroid cancer incidence among people living in areas contaminated by radiation from the Chernobyl accident // *Health Phys.* – 2007. – Vol. 93. – P. 502–511

68 Likhtarov I., Kovgan L., Vavilov S. et al. Post-Chernobyl thyroid cancers in Ukraine. Report 2: risk analysis // *Radiat Res.* – 2006. – Vol. 166. – P. 375–386

69 Yamashita S., Saenko V. Mechanisms of disease: molecular genetics of childhood thyroid cancers // *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* – 2007. – Vol. 3. – P. 422–429

70 Williams D. Radiation carcinogenesis: lessons from Chernobyl // *Oncogene.* – 2009. – Vol. 27. – P. 9–18

71 Gembicki M., Stozharov A.N., Arinchin A.N. et al. Iodine deficiency in Belarusian children as a possible factor stimulating the irradiation of the thyroid gland during the Chernobyl catastrophe // *Environ Health Perspect.* – 1997. – Vol. 61. – P. 1487–1490

72 Cardis E., Hatch M. The Chernobyl accident an epidemiological perspective // *Clin Oncol (R Coll Radiol).* – 2011. – Vol. 23. – P. 251–260

73 Brenner A.V., Tronko M.D., Hatch M. et al. I-131 dose response for incident thyroid cancers in Ukraine related to the Chernobyl accident // *Environ Health Perspect.* – 2011. – Vol. 119. – P. 933–939

74 Zablotska L.B., Ron E., Rozhko A.V. et al. Thyroid cancer risk in Belarus among children and adolescents exposed to radioiodine after the Chornobyl accident // *Br J Cancer.* – 2011. – Vol. 104. – P. 181–187

75 Huang Y., Prasad M., Lemon W.J. et al. Gene expression in papillary thyroid carcinoma reveals highly consistent profiles // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 2001. – Vol. 98. – P. 15044–15049

76 Chevillard S., Ugolin N., Vielh P. et al. Gene expression profiling of differentiated thyroid neoplasms: diagnostic and clinical implications // *Clin Cancer Res.* – 2004. – Vol. 10. – P. 6586–6597

77 Jarzab B., Wiench M., Fajarewicz K. et al. Gene expression profile of papillary thyroid cancer: sources of variability and diagnostic implications // *Cancer Res.* – 2005. – Vol. 65. – P. 1587–1597

78 Eszlinger M., Wiench M., Jarzab B. et al. Meta- and re-analysis of gene expression profile of hot and cold nodules and papillary thyroid carcinoma for gene groups // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2006. – Vol. 91. – P. 1934–1942

79 Delys L., Detours V., Franc B. et al. Gene expression and the biological phenotype of papillary thyroid carcinomas // *Oncogene.* – 2007. – Vol. 26. – P. 7894–7903

80 Handkiewicz-Janak D., Czarniecka A., Jarzab B. et al. Molecular prognostic markers in papillary and follicular thyroid cancer: current status and future directions // *Mol Cell Endocrinol.* – 2010. – Vol. 322. – P. 8–28

81. Detours V., Wattel S., Venet D. et al. Absence of a specific radiation signature in post-Chernobyl thyroid cancers // *Br J Cancer.* – 2005. – Vol. 92. – P. 1545–1552

82 Port M., Boltze C., Wang Y. et al. A radiation-induced gene signature distinguishes post-Chernobyl from sporadic

papillary thyroid cancers // *Radiat Res.* – 2007. – Vol. 168. – P. 639–649

83 Detours V., Delys L., Libert F. et al. Genome-wide gene expression profiling suggests distinct radiation susceptibilities in sporadic and post-Chernobyl papillary thyroid cancers // *Br J Cancer.* – 2007. – Vol. 97. – P. 818–825

84 Dom G., Tarabichi M., Unger K. et al. A gene expression signature distinguishes normal tissues of sporadic and radiation-induced papillary thyroid Carcinomas // *Br J Cancer.* – 2012. – Vol. 107. – P. 994–1000

85 Maenhaut C., Detours V., Dom G. et al. Gene expression profiles for radiation-induced thyroid cancer // *Clin Oncol (R Coll Radiol).* – 2011. – Vol. 23. – P. 282–288

86 Dal Maso L., Bosetti C., LaVecchia C., Franceschi S. Risk factors for thyroid cancer: an epidemiological review focused on nutritional factors // *Cancer Causes Control.* – 2009. – Vol. 20. – P. 75–86

87 Fallah M., Pukkala E., Tryggvadottir L. et al. Risk of thyroid cancer in first-degree relatives of patients with non-medullary thyroid cancer by histology type and age at diagnosis: a joint study from five Nordic countries // *J Med Genet.* – 2013. – Vol. 50. – P. 373–382

88 Schneider A.B., Sarne D.H. Long-term risks for thyroid cancer and other neoplasms after exposure to radiation // *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* – 2005. – No 1. – P. 82–91

89 Goldgar D.E., Easton D.F., Cannon-Albright L.A., Skolnick M.H. Systematic population-based assessment of cancer risk in first-degree relatives of cancer probands // *J Natl Cancer Inst.* – 1994. – Vol. 86. – P. 1600–1608

90 Risch N. The genetic epidemiology of cancer: Interpreting family and twin studies and their implications for molecular genetic approaches // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* – 2001. – Vol. 10. – P. 733–741

91 Dong C., Hemminki K. Modification of cancer risks in offspring by sibling and parental cancers from 2,112,616 nuclear families // *Int J Cancer.* – 2001. – Vol. 92. – P. 144–150

92 Ito Y. et al. Biological behavior and prognosis of familial papillary thyroid carcinoma // *Surgery.* – 2009. – Vol. 145. – P. 100–105

93 Uchino S. et al. Familial nonmedullary thyroid carcinoma characterized by multifocality and a high recurrence rate in a large study population // *World J Surg.* – 2002. – Vol. 26. – P. 897–902.

94 De la Chapelle A., Jazdzewski K. MicroRNAs in thyroid cancer // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2011. – Vol. 96. – P. 3326–3336

95 Manolio T.A. et al. Finding the missing heritability of complex diseases // *Nature.* – 2009. – Vol. 461. – P. 747–753

96 Jones A.M. et al. TCUKIN Consortium Thyroid cancer susceptibility polymorphisms: Confirmation of loci on chromosomes 9q22 and 14q13, validation of a recessive 8q24 locus and failure to replicate a locus on 5q24 // *J Med Genet.* – 2012. – Vol. 49. – P. 158–163

97 Jendrzewskia J., Huiling H., Radomskaa H.S. et al. The polymorphism rs944289 predisposes to papillary thyroid carcinoma through a large intergenic noncoding RNA gene of tumor suppressor type // *PNAS.* – 2012. – Vol. 109. No. 22. – P. 8686–8751

98 Guazzi S., Price M., De Felice M. et al. “Thyroid nuclear

factor 1 (TTF-1) contains a homeodomain and displays a novel DNA binding specificity" // *The EMBO Journal*. – 1990. – Vol. 9(11). – P. 3631–3639.

99 Li Y., Eggermont K., Vanslebrouck V., Verfaillie C.M. "NKX2-1 activation by SMAD2 signaling after definitive endoderm differentiation in human embryonic stem cell" // *Stem Cells and Development*. – 2013. – Vol. 22 (9). – P. 1433–1442

100 Kendall J., Liu Q., Bakleh A. et al. «Oncogenic cooperation and coamplification of developmental transcription factor genes in lung cancer» // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2007. – Vol. 104(42). – P. 16663–16668

101 Tanaka H., Yanagisawa K., Shinjo K. et al. Lineage-specific dependency of lung adenocarcinomas on the lung development regulator TTF-1 // *Cancer Research*. – 2007. – Vol. 67 (13). – P. 6007–6011

102 Weir B.A., Woo M.S., Getz G. et al. Characterizing the cancer genome in lung adenocarcinoma // *Nature*. – 2007. – Vol. 450(7171). – P. 893–898

103 Kwei K.A., Kim Y.H., Girard L. et al. Genomic profiling identifies TTF1 as a lineage-specific oncogene amplified in lung cancer // *Oncogene*. – 2008. – Vol. 27(25). – P. 3635–3640

104 Kimura S., Hara Y., Pineau T. et al. The T/ebp null mouse: thyroid-specific enhancer-binding protein is essential for the organogenesis of the thyroid, lung, ventral forebrain, and pituitary // *Genes Dev*. – 1996. – Vol. 10. – P. 60–69

105 Stransky N., Egloff A.M., Tward A.D. et al The mutational FOXE1 mutations in thyroid cancer 909landscape of head and neck squamous cell carcinoma // *Science*. – 2011. – Vol. 333. – P. 1157–1160

106 Peifer M., Fernandez-Cuesta L., Sos M.L. et al. Integrative genome analyses identify key somatic driver mutations of small-cell lung cancer // *Nat Genet*. – 2012. – Vol. 44. – P. 1104–1110

107 He H. et al. Genetic predisposition to papillary thyroid carcinoma: Involvement of FOXE1, TSHR, and a novel lincRNA gene, PTCSC2 // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2015. – Vol. 100(1). – P. 164–172

108 Ernst J. et al. Mapping and analysis of chromatin state dynamics in nine human cell types // *Nature*. – 2011. – Vol. 473(7345). – P. 43–49

109 Paul D.S. et al. Cardiogenics Consortium; MuTHER Consortium Maps of open chromatin guide the functional follow-up of genome-wide association signals: Application to hematological traits // *PLoS Genet*. – 2011. – Vol. 7(6). – P. 1002–1139

110 Maurano M.T. et al. Systematic localization of common disease-associated variation in regulatory DNA // *Science*. – 2012. – Vol. 337(6099). – P. 1190–1195

111 Van der Harst P. et al. Seventy-five genetic loci influencing the human red blood cell // *Nature*. – 2012. – Vol. 492(7429). – P. 369–375

112 Ortiz L., Zannini M., Di Lauro R., Santisteban P. Transcriptional control of the forkhead thyroid transcription factor TTF-2 by thyrotropin, insulin, and insulin-like growth factor I // *J Biol Chem*. – 1997. – Vol. 272. – P. 23334–23339

113 Zannini M., Avantiaggiato V., Biffali E. et al. TTF-2, a new forkhead protein, shows a temporal expression in the de-

veloping thyroid which is consistent with a role in controlling the onset of differentiation // *EMBO J*. – 1997. – Vol. 16. – P. 3185–3197.

114 Chadwick B.P., Obermayr F., Frischauf A.M. FKHL15, a new human member of the forkhead gene family located on chromosome 9q22. // *Genomics*. – 1997. – Vol. 41. – P. 390–396

115 Fernandez L.P., Lopez-Marquez A., Martinez A.M., Gomez Lopez G., Santisteban P. New insights into FoxE1 functions: Identification of direct FoxE1 targets in thyroid cells // *PLoS One*. – 2013. – No 8. – P. 62849

116 Li W., Ain K.B. Human sodium-iodide symporter (hNIS) gene expression is inhibited by a trans-active transcriptional repressor, NIS-repressor, containing PARP-1 in thyroid cancer cells // *Endocr Relat Cancer*. – 2010. – Vol. 17. – P. 383–398

117 Mond M., Bullock M., Yao Y. et al. Somatic Mutations of FOXE1 in Papillary Thyroid Cancer // *THYROID*. – 2015. – Vol. 25. – No. 8

118 Arden K.C. FoxO: linking new signaling pathways // *Mol Cell*. – 2004. – Vol. 14. – P. 416–418

119 Amiel J., Trochet D., Clement-Ziza M. et al. Polyalanine expansions in human. // *Hum Mol Genet*. – 2004. – Vol. 13, No 2. – P. 235–243

120 Licht J.D., Hanna-Rose W., Reddy J.C. et al. Mapping and mutagenesis of the amino-terminal transcriptional repression domain of the Drosophila Kruppel protein // *Mol Cell Biol*. – 1994. – Vol. 14. – P. 4057–4066

121 Venza I., Visalli M., Parrillo L. et al. MSX1 and TGF-beta3 are novel target genes functionally regulated by FOXE1 // *Hum Mol Genet*. – 2011. – Vol. 20. – P. 1016–1025

REFERENCES

1 Chumakov AA, Sukhanov GA, Alexandrov YK et al. Capabilities of two-stage instrumental screening tool in the detection of thyroid disease in the endemic outbreak. *Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova = Journal of Surgery n.a. II Grekov*. 1999;2(158):9–12 (In Russ.)

2 Todorenko VN, Kavalevich NA. et al. Needle biopsy of the thyroid gland under the control of Ultrasonography. In: *Tezisy dokl. 3 sezda Rossiiskoi associacii specialistov ultrazvukovoi diagnostiki* [Theses rep. of 3rd Congress of the Russian Association of ultrasound diagnostics specialists]. Moscow; 1999. P. 189–90

3 Atantaeva BJ. *Rannyaya diagnostika uzlovykh form shhitovidnoi zhelezy. Avtoref. diss. ... kand. med. nauk: 14.00.03* [Early diagnosis of nodular forms of thyroid: Dis. ... Cand. Med. Sci.: 14.00.03]. Semey; 2010

4 Dedov II, Troshina EA, Yushkov AV, Aleksandrova GF. *Diagnostika i lechenie uzlovogo zoba. Metodicheskie rekomendacii*. [Diagnosis and treatment of nodular goiter. Guidelines]. Petrozavodsk; 2003. P. 56

5 Olshansky VO, Sergeev SA. et al. *Pervichno mnozhestvennye opukholi u bolnykh s novoobrazovaniyami shhitovidnoi zhelezy. Hirurgiya endokrinnykh zhelez* [Primary multiple tumors among patients with neoplasms of the thyroid gland. Surgery of the endocrine glands]. St. Petersburg; 1996. P. 80–2

6 Sekach NS, Halyavin VI, Rzhetsky VA. Perspective directions in USD of the thyroid gland. *Medicinskie novosti = Medical New*. 1997;9:26–7 (In Russ.)

- 7 Shishkov RV, Polyakov VG. Current issues of the treatment of primary and recurrent thyroid cancer. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Medicinskikh Nauk = Vestnik of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2000;6:46-50 (In Russ.)
- 8 Hu MI, Vassilopoulou-Sellin R, Lustig R, Lamont JP, Pazdur R, Wagman LD, Camphausen KA, Hoskins WJ. Thyroid and Parathyroid Cancers. *Cancer Management: A Multidisciplinary Approach*. London, England: UBM; 2008. №11
- 9 Alexandrov JK, Mogutov MS, Patrunov YuN, Sencha AN. *Maloinvazivnaya khirurgiya shhitovidnoi zhelezy* [Minimally invasive surgery of the thyroid gland]. Moscow; 2005. P. 287
- 10 Lushnikov EF. Chernobyl: The pathology of the thyroid gland (facts and explanations). *Medicinskaya radiologiya i radiacionnaya bezopasnost = Medical radiology and Radiation Safety*. 2001;5:16-25. Available from: <http://www.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=64923> (In Russ.)
- 11 Kilfoy BA, Devesa SS, Ward MH et al. Gender is an age-specific effect modifier for papillary cancers of the thyroid gland. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18:1092-100.
- 12 Agate L, Lorusso L, Elisei R. New and old knowledge on differentiated thyroid cancer epidemiology and risk factors. *J Endocrinol Invest*. 2012;35:3-9
- 13 Curado MP, Edwards B, Shin HR, Storm H, Ferlay J, Heanue M. Cancer Incidence in Five Continents, IX, International association of cancer registries. 2000. Vol. IX. No 160. Available from: <http://ci5.iarc.fr/CI5i-ix/ci5i-ix.htm>
- 14 Ferlay J et al. Estimation of the burden of cancer worldwide in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010;127:2893-917
- 15 Leenhardt L et al. Thyroid Cancer Committee. Increased incidence of thyroid carcinoma in France: a true epidemic or thyroid nodule management effects? Report from the French Thyroid Cancer Committee. *Thyroid*. 2004;14:1056-60
- 16 Li N, Du XL, Reitzel LR, Xu L, Sturgis EM. Impact of enhanced detection on the increase in thyroid cancer incidence in the United States: review of incidence trends by socioeconomic status with in the surveillance, epidemiology, and end results registry, 1980-2008. *Thyroid*. 2013;23:103-10
- 17 Adjadj E, Schlumberger M, de Vathaire F. Germ-line DNA polymorphisms and susceptibility to differentiated thyroid cancer. *Lancet Oncol*. 2009;10:181-90
- 18 Michael Mond. et al. Somatic Mutations of FOXE1 in Papillary Thyroid. *Cancer THYROID*. 2015;25(8):904-10
- 19 Zhu C, Zheng T, Kilfoy BA et al. A birth cohort analysis of the incidence of papillary thyroid cancer in the United States, 1973-2004. *Thyroid*. 2009;19:1061-6
- 20 Cardis E, Kesminiene A, Ivanov V et al. Risk of thyroid cancer after exposure to ¹³¹I in childhood. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97:724-32
- 21 Gudmundsson J, Sulem P, Gudbjartsson DF et al. Common variants on 9q22.33 and 14q13.3 predispose to thyroid cancer in European populations. *Nat Genet*. 2009;41:460-4
- 22 Landa I, Ruiz-Llorente S, Montero-Conde C et al. The variant rs1867277 in FOXE1 gene confers thyroid cancer susceptibility through the recruitment of USF1/USF2 transcription factors. *PLoS Genet*. 2009;5(9):1-12
- 23 Tomaz RA, Sousa I, Silva JG et al. FOXE1 polymorphisms are associated with familial and sporadic nonmedullary thyroid cancer susceptibility. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;77:926-33
- 24 Bonora E, Rizzato C, Diquigiovanni C et al. The FOXE1 locus is a major genetic determinant for familial nonmedullary thyroid carcinoma. *Int J Cancer*. 2014;134:2098-107
- 25 Penna-Martinez M, Epp F, Kahles H et al. FOXE1 association with differentiated thyroid cancer and its progression. *Thyroid*. 2014;24:845-51
- 26 Takahashi M, Saenko VA, Rogounovitch TI et al. The FOXE1 locus is a major genetic determinant for radiation-related thyroid carcinoma in Chernobyl. *Hum Mol Genet*. 2010;19:2516-23
- 27 Hemminki K, Eng C, Chen B. Familial risks for nonmedullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:5747-53
- 28 Hemminki K, Sundquist J, Lorenzo Bermejo J. Familial risks for cancer as the basis for evidence-based clinical referral and counseling. *Oncologist*. 2008;13:239-47
- 29 Kabacik S, Mackay A, Tamber N et al. Gene expression following ionising radiation: identification of biomarkers for dose estimation and prediction of individual response. *Int J Radiat Biol*. 2011;87:115-29
- 30 Bonora E, Tallini G, Romeo G. Genetic predisposition to familial nonmedullary thyroid cancer: an update of molecular findings and state of the art Studies. *J Oncol*. 2010;2010:385206.
- 31 Landa I, Robledo M. Association studies in thyroid cancer susceptibility: are we on the right track? *J Mol Endocrinol*. 2011;47:43-58
- 32 Akulevich NM, Saenko VA, Rogounovitch TI et al. Polymorphisms of DNA damage response genes in radiation-related and sporadic papillary thyroid carcinoma. *Endocr Relat Cancer*. 2009;16:491-503
- 33 Pereda C, Lesueur F et al. Common variants at the 9q22.33, 14q13.3 and ATM loci, and risk of differentiated thyroid cancer in the Cuban population. *BMC genetics*. 2015:16-22
- 34 Lidral AC, Liu H, Steven A et al. A single nucleotide polymorphism associated with isolated cleft lip and palate, thyroid cancer and hypothyroidism alters the activity of an oral epithelium and thyroid enhancer near FOXE1. *Human Molecular Genetics*. 2015;24(14):3895-907
- 35 Mitchell LE, Christensen K et al. Evaluation of family history data for Danish twins with nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate. *Am. J. Med. Genet*. 1997;72:120-1
- 36 Castanet M, Park S, Smith A et al. A novel loss of function mutation in TTF-2 is associated with congenital hypothyroidism, thyroid agenesis and cleft palate. *Hum. Mol. Genet*. 2002;11:2051-9
- 37 Clifton-Bligh RJ, Wentworth JM, Heinz P et al. Mutation of the gene encoding human TTF-2 associated with thyroid agenesis, cleft palate and choanal atresia. *Nat. Genet*. 1998;19:399-401
- 38 Baris I, Arisoy AE, Smith A et al. A novel missense mutation in human TTF-2 (FKHL15) gene associated with congenital hypothyroidism but not athyreosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2006;91:4183-7
- 39 Hishinuma A, Ohyama Y, Kuribayashi T et al. Polymorphism of the polyalanine tract of thyroid transcription factor-2 gene in patients with thyroid dysgenesis. *Eur. J. Endocrinol*. 2001;145:385-9
- 40 Carre A, Castanet M, Sura-Trueba S et al. Poly-

- morphic length of FOXE1 alanine stretch: evidence for genetic susceptibility to thyroid dysgenesis. *Hum. Genet.* 2007;122:467–76
- 41 Szczepanek E, Ruchala M, Szaflarski W et al. FOXE1 polyalanine tract length polymorphism in patients with thyroid hemiagenesis and subjects with normal thyroid. *Horm. Res. Paediatr.* 2011;75:329–34
- 42 Eriksson N, Tung JY, Kiefer AK et al. Novel associations for hypothyroidism include known autoimmune risk loci. *PLoS One.* 2012;7(4):1-8
- 43 Denny JC, Crawford DC, Ritchie MD et al. Variants near FOXE1 are associated with hypothyroidism and other thyroid conditions: using electronic medical records for genome and phenome-wide studies. *Am. J. Hum. Genet.* 2011;89:529–42
- 44 Bullock M, Duncan EL, O'Neill C et al. Association of FOXE1 polyalanine repeat region with papillary thyroid cancer. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012;97:1814–9
- 45 Matsuse M, Takahashi M, Mitsutake N et al. The FOXE1 and NKX2-1 loci are associated with susceptibility to papillary thyroid carcinoma in the Japanese population. *J. Med. Genet.* 2011;48:645–8
- 46 Zhan M, Chen G, Pan CM et al. Genome-wide association study identifies a novel susceptibility gene for serum TSH levels in Chinese populations. *Hum. Mol. Genet.* 2014;23:5505–17
- 47 Damiola F, Byrnes G, Moissonnier M et al. Contribution of ATM and FOXE1 (TTF2) to risk of papillary thyroid carcinoma in Belarusian children exposed to radiation. *Int. J. Cancer.* 2014;134:1659–68
- 48 Kallel R, Belguith-Maalej S, Akdi A et al. Genetic investigation of FOXE1 polyalanine tract in thyroid diseases: new insight on the role of FOXE1 in thyroid carcinoma. *Cancer Biomark.* 2010;8:43–51
- 49 Kohler A, Chen B, Gemignani F et al. Genome-wide association study on differentiated thyroid cancer. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013;98:1674–81
- 50 Medici M, van der Deure WM, Verbiest M et al. A largescale association analysis of 68 thyroid hormone pathway genes with serum TSH and FT4 levels. *Eur. J. Endocrinol.* 2011;164:781–8
- 51 Lowe JK, Maller JB, Pe'er I et al. Genome-wide association studies in an isolated founder population from the Pacific Island of Kosrae. *PLoS Genet.* 2009;6(5):634-41
- 52 Comuzzie AG, Cole SA, Laston SL et al. Novel genetic loci identified for the pathophysiology of childhood obesity in the Hispanic population. *PLoS One.* 2012. Available from: [www.http://journals.plos.org/](http://journals.plos.org/)
- 53 Alul FY, Shchelochkov OA, Berberich S. et al. Genetic associations with neonatal thyroid-stimulating hormone levels. *Pediatr. Res.* 2013;73:484–91
- 54 Porcu E, Medici M, Pistis G et al. A meta-analysis of thyroid-related traits reveals novel loci and gender-specific differences in the regulation of thyroid function. *PLoS Genet.* 2013. Available from: [www.http://journals.plos.org/](http://journals.plos.org/)
- 55 Santisteban P, Acebron A, Polycarpou-Schwarz M, Di Lauro R. Insulin and insulin-like growth factor I regulate a thyroid-specific nuclear protein that binds to the thyroglobulin promoter. *Mol. Endocrinol.* 1992;6:1310–7
- 56 Clifton-Bligh RJ, Wentworth JM, Heinz P et al. “Mutation of the gene encoding human TTF-2 associated with thyroid agenesis, cleft palate and choanal atresia”. *Nat Genet.* 1998;19(4):399–401
- 57 Kumagai A, Namba H, Akanov Z, Saenko VA, Meirmanov S, Ohtsuru A, Yano H, Maeda S, Anami M, Hayashi T, Ito M, Sagandikova S, Eleubaeva Z, Mussinov D, Espenbetova M, Yamashita S. Clinical implications of preoperative rapid BRAF analysis for papillary thyroid cancer. *Endocr J.* 2007;54(3):399-405
- 58 Nakayama H, Yoshida A, Nakamura Y et al. Clinical significance of BRAF (V600E) mutation and Ki-67 labeling index in papillary thyroid carcinomas. *Anticancer Res.* 2007;27:3645-9
- 59 Watanabe R, Hayashi Y, Sassa M et al. Possible involvement of BRAFV600E in altered gene expression in papillary thyroid cancer. *Endocr J.* 2009;56:407-14
- 60 Zuo H, Nakamura Y, Yasuoka H et al. Lack of association between BRAF V600E mutation and mitogen-activated protein kinase activation in papillary thyroid carcinoma. *Pathol Int.* 2007;57:12-20
- 61 Xing M. BRAF mutation in papillary thyroid cancer: pathogenic role, molecular bases and clinical implications. *Endocr Rev.* 2007;28:742-62
- 62 Kim SW, Lee JI, Kim JW et al. BRAFV600E mutation analysis in fine-needle aspiration cytology specimens for evaluation of thyroid nodule: a large series in a BRAFV600E-prevalent population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:3693-700
- 63 Feldt-Rasmussen U. Iodine and cancer. *Thyroid.* 2001;11:483-6
- 64 Williams ED, Abrosimov A, Bogdanova T et al. Morphologic characteristics of Chernobyl-related childhood papillary thyroid carcinomas are independent of radiation exposure but vary with iodine intake. *Thyroid.* 2008;18:847-52
- 65 Guan H, Ji M, Bao R et al. Association of high iodine intake with the T1799A BRAF mutation in papillary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:1612-7
- 66 Tronko MD, Howe GR, Bogdanova TI et al. A cohort study of thyroid cancer and other thyroid diseases after the Chernobyl accident: thyroid cancer in Ukraine detected during first screening. *J Nat Cancer Inst.* 2006;98:897–903
- 67 Ron E. Thyroid cancer incidence among people living in areas contaminated by radiation from the Chernobyl accident. *Health Phys.* 2007;93:502–11
- 68 Likhtarov I, Kovgan L, Vavilov S et al. Post-Chernobyl thyroid cancers in Ukraine. Report 2: risk analysis. *Radiat Res.* 2006;166:375–86
- 69 Yamashita S, Saenko V. Mechanisms of disease: molecular genetics of childhood thyroid cancers. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2007;3:422–9
- 70 Williams D. Radiation carcinogenesis: lessons from Chernobyl. *Oncogene.* 2009;27:9–18
- 71 Gembicki M, Stozharov AN, Arinchin AN et al. Iodine deficiency in Belarusian children as a possible factor stimulating the irradiation of the thyroid gland during the Chernobyl catastrophe. *Environ Health Perspect.* 1997;61:1487–90
- 72 Cardis E, Hatch M. The Chernobyl accident an epidemiological perspective. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2011;23:251–60
- 73 Brenner AV, Tronko MD, Hatch M et al. I-131

dose response for incident thyroid cancers in Ukraine related to the Chernobyl accident. *Environ Health Perspect.* 2011;119:933–9

74 Zablotska LB, Ron E, Rozhko AV et al. Thyroid cancer risk in Belarus among children and adolescents exposed to radioiodine after the Chernobyl accident. *Br J Cancer.* 2011;104:181–7

75 Huang Y, Prasad M, Lemon WJ et al. Gene expression in papillary thyroid carcinoma reveals highly consistent profiles. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001;98:15044–9

76 Chevillard S., Ugolin N., Vielh P et al. Gene expression profiling of differentiated thyroid neoplasms: diagnostic and clinical implications. *Clin Cancer Res.* 2004;10:6586–97

77 Jarzab B, Wiench M, Fujarewicz K et al. Gene expression profile of papillary thyroid cancer: sources of variability and diagnostic implications. *Cancer Res.* 2005;65:1587–97

78 Eszlinger M, Wiench M, Jarzab B et al. Meta- and re-analysis of gene expression profile of hot and cold nodules and papillary thyroid carcinoma for gene groups. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:1934–42

79 Delys L, Detours V, Franc B et al. Gene expression and the biological phenotype of papillary thyroid carcinomas. *Oncogene.* 2007;26:7894–903

80 Handkiewicz-Janak D, Czarniecka A, Jarzab B et al. Molecular prognostic markers in papillary and follicular thyroid cancer: current status and future directions. *Mol Cell Endocrinol.* 2010;322:8–28

81 Detours V, Wattel S, Venet D et al. Absence of a specific radiation signature in post-Chernobyl thyroid cancers. *Br J Cancer.* 2005;92:1545–52.

82 Port M, Boltze C, Wang Y et al. A radiation-induced gene signature distinguishes post-Chernobyl from sporadic papillary thyroid cancers. *Radiat Res.* 2007;168:639–49

83 Detours V, Delys L, Libert F et al. Genome-wide gene expression profiling suggests distinct radiation susceptibilities in sporadic and post-Chernobyl papillary thyroid cancers. *Br J Cancer.* 2007;97:818–25

84 Dom G, Tarabichi M, Unger K et al. A gene expression signature distinguishes normal tissues of sporadic and radiation-induced papillary thyroid Carcinomas. *Br J Cancer.* 2012;107:994–1000

85 Maenhaut C, Detours V, Dom G et al. Gene expression profiles for radiation-induced thyroid cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2011;23:282–8

86 Dal Maso L, Bosetti C, LaVecchia C, Franceschi S. Risk factors for thyroid cancer: an epidemiological review focused on nutritional factors. *Cancer Causes Control.* 2009;20:75–86

87 Fallah M, Pukkala E, Tryggvadottir L et al. Risk of thyroid cancer in first-degree relatives of patients with non-medullary thyroid cancer by histology type and age at diagnosis: a joint study from five Nordic countries. *J Med Genet.* 2013;50:373–82

88 Schneider AB, Sarne DH. Long-term risks for thyroid cancer and other neoplasms after exposure to radiation. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2005;1:82–91

89 Goldgar DE, Easton DF, Cannon-Albright LA, Skolnick MH. Systematic population-based assessment of cancer risk in first-degree relatives of cancer probands. *J Natl Cancer Inst.* 1994;86:1600–8

90 Risch N. The genetic epidemiology of cancer: Interpreting family and twin studies and their implications for molecular genetic approaches. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2001;10:733–41

91 Dong C, Hemminki K. Modification of cancer risks in offspring by sibling and parental cancers from 2,112,616 nuclear families. *Int J Cancer.* 2001;92:144–50

92 Ito Y et al. Biological behavior and prognosis of familial papillary thyroid Carcinoma. *Surgery.* 2009;145:100–5

93 Uchino S et al. Familial nonmedullary thyroid carcinoma characterized by multifocality and a high recurrence rate in a large study population. *World J Surg.* 2002;26:897–902

94 De la Chapelle A, Jazdzewski K. MicroRNAs in thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:3326–36

95 Manolio TA et al. Finding the missing heritability of complex diseases. *Nature.* 2009;461:747–53

96 Jones AM et al. TCUKIN Consortium Thyroid cancer susceptibility polymorphisms: Confirmation of loci on chromosomes 9q22 and 14q13, validation of a recessive 8q24 locus and failure to replicate a locus on 5q24. *J Med Genet.* 2012;49:158–163

97 Jendrzewskia J, Huiling H, Radomskaa HS et al. The polymorphism rs944289 predisposes to papillary thyroid carcinoma through a large intergenic noncoding RNA gene of tumor suppressor type. *PNAS.* 2012;109(22):8686–751

98 Guazzi S, Price M, De Felice M et al. Thyroid nuclear factor 1 (TTF-1) contains a homeodomain and displays a novel DNA binding specificity. *The EMBO Journal.* 1990;9(11):3631–9

99 Li Y, Eggermont K, Vanslebrouck V, Verfaillie CM. NKX2-1 activation by SMAD2 signaling after definitive endoderm differentiation in human embryonic stem cell. *Stem Cells and Development.* 2013;22(9):1433–42

100 Kendall J, Liu Q, Bakleh A et al. Oncogenic cooperation and coamplification of developmental transcription factor genes in lung cancer. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2007;104(42):16663–8

101 Tanaka H, Yanagisawa K, Shinjo K et al. Lineage-specific dependency of lung adenocarcinomas on the lung development regulator TTF-1. *Cancer Research.* 2007;67(13):6007–11

102 Weir BA, Woo MS, Getz G et al. Characterizing the cancer genome in lung adenocarcinoma. *Nature.* 2007;450(7171):893–8

103 Kwei KA, Kim YH, Girard L et al. Genomic profiling identifies TTF1 as a lineage-specific oncogene amplified in lung cancer. *Oncogene.* 2008;27(25):3635–40

104 Kimura S, Hara Y, Pineau T et al. The T/ebp null mouse: thyroid-specific enhancer-binding protein is essential for the organogenesis of the thyroid, lung, ventral forebrain, and pituitary. *Genes Dev.* 1996;10:60–9

105 Stransky N, Egloff AM, Tward AD et al. The mutational FOXE1 mutations in thyroid cancer 909landscape of head and neck squamous cell carcinoma. *Science.* 2011;333:1157–60

106 Peifer M, Fernandez-Cuesta L, Sos ML et al. Integrative genome analyses identify key somatic driver mutations of small-cell lung cancer. *Nat Genet.* 2012;44:1104–10

107 He H et al. Genetic predisposition to papillary thyroid carcinoma: Involvement of FOXE1, TSHR, and a

novel lincRNA gene, PTCSC2. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(1):164–72

108 Ernst J et al. Mapping and analysis of chromatin state dynamics in nine human cell types. *Nature.* 2011;473(7345):43–9

109 Paul DS et al. Cardiogenics Consortium; MuTHER Consortium Maps of open chromatin guide the functional follow-up of genome-wide association signals: Application to hematological traits. *PLoS Genet.* 2011;7(6):1002-139

110 Maurano MT et al. Systematic localization of common disease-associated variation in regulatory DNA. *Science.* 2012;337(6099):1190–5

111 Van der Harst P et al. Seventy-five genetic loci influencing the human red blood cell. *Nature.* 2012;492(7429):369–75

112 Ortiz L, Zannini M, Di Lauro R, Santisteban P. Transcriptional control of the forkhead thyroid transcription factor TTF-2 by thyrotropin, insulin, and insulin-like growth factor I. *J Biol Chem.* 1997;272:23334–9

113 Zannini M, Avantiaggiato V, Biffali E et al. TTF-2, a new forkhead protein, shows a temporal expression in the developing thyroid which is consistent with a role in controlling the onset of differentiation. *EMBO J.* 1997;16:3185–97

114 Chadwick BP, Obermayr F, Frischauf AM. FKHL15, a new human member of the forkhead gene family located on chromosome 9q22. *Genomics.* 1997;41:390–6

115 Fernandez LP, Lopez-Marquez A, Martinez AM, Gomez Lopez G, Santisteban P. New insights into FoxE1 functions: Identification of direct FoxE1 targets in thyroid cells. *PLoS One.* 2013;8:62849

116 Li W, Ain KB. Human sodium-iodide symporter (hNIS) gene expression is inhibited by a trans-active transcriptional repressor, NIS-repressor, containing PARP-1 in thyroid cancer cells. *Endocr Relat Cancer.* 2010;17:383–98

117 Mond M, Bullock M, Yao Y et al. Somatic Mutations of FOXE1 in Papillary Thyroid Cancer. *THYROID.* 2015;25;8

118 Arden KC. FoxO: linking new signaling pathways. *Mol Cell.* 2004;14:416–8

119 Amiel J, Trochet D, Clement-Ziza M et al. Polyalanine expansions in human. *Hum Mol Genet.* 2004;13(2):235–43

120 Licht JD, Hanna-Rose W, Reddy JC et al. Mapping and mutagenesis of the amino-terminal transcriptional repression domain of the Drosophila Kruppel protein. *Mol Cell Biol.* 1994;14:4057–66

121 Venza I, Visalli M, Parrillo L et al. MSX1 and TGF-beta3 are novel target genes functionally regulated by FOXE1. *Hum Mol Genet.* 2011;20:1016–25

Т Ұ Ж Ы Р Ы М

**М.Ж. ЕСПЕНБЕТОВА, А.С. ҚЫРЫҚПАЕВА,
К.Ш. ӘМРЕНОВА, Г.М. ШАЛҒЫМБАЕВА,
Ж.М. ЖҰМАНБАЕВА**

*Семей қаласының мемлекеттік медицина университеті,
Қазақстан*

ҚАЛҚАНША БЕЗІНІҢ ЖАҢА ТҮЗІЛІСТЕРІНІҢ МОЛЕКУЛЯРЛЫ-ГЕНЕТИКАЛЫҚ ДЕҢГЕЙДЕПЕРТЕ ДИАГНОСТИКАСЫ (әдебиеттік шолу)

Қалқанша безі обырын молекулярлы-генетикалық деңгейде зерттеу заманауи онкотиреодологияда маңызды орын алады. Бұрынғы Семей ядролық полигонына іргелес аудандардың аумағы радиациялық сәулелену және йодпен қамтамасыз етілу бойынша қолайсыз, ол өз кезегінде сөзсіз онкологиялық аурулардың соның ішінде, қалқанша безі обырының өсуіне әсер етті.

Қалқанша безінің обырын молекулярлық-генетикалық деңгейде зерттеу, ол қазіргі заманғы онкотиреодология маңызды болып табылады.

Шолуда қалқанша безі обырының дамуына әкелетін қауіп факторлары талқыланды: йод тапшылығы, радиоактивті сәулелену және генетикалық қатынас әсері, қалқанша безінің FOXE1 және NKX2-1 транскрипциялық факторларының рөлі. Гендік зерттеулер бірлестігінің зерттеу жұмыстарының нәтижелері (Genome-Wide Association Study – GWAS) көрсетілген.

Негізгі сөздер: қалқанша безі обыры, қалқанша безінің папиллярлы обыры, радиация, FOXE1 гені, NKX2-1 гені, бір нуклеотидті полиморфизм, геномды зерттеулер бірлестігі (Genome-Wide Association Study – GWAS), қауіп факторлары.

S U M M A R Y

**M.Zh. YESPENBETOVA, A.S. KRYKPAYEVA,
K.Sh. AMRENOVA, G.M. SHALGUMBAYEVA,
Zh.M. ZHUMANBAYEVA**

State Medical University of Semey c., Kazakhstan

EARLY DIAGNOSTICS OF NEOPLASMS OF THE THYROID GLAND AT THE MOLECULAR GENETIC LEVEL (review)

Studying of thyroid cancer at the molecular genetic level has the significant importance for the modern thyroid oncology. The territory of the districts placed nearby the former Semipalatinsk nuclear test site is the unfavorable in relation to background radiation and iodine provision that undoubtedly affected on the growth of cancers, including thyroid cancer.

This review is discussed the risk factors for susceptibility to thyroid cancer: the influence of iodine deficiency, radioactive radiation effects and genetic links, the role of thyroid transcription-FOXE1 and NKX2-1 factors. The results of the foreign genome-wide association studies (GWAS) are represented in this scientific literature review.

Key words: thyroid cancer, papillary thyroid cancer, radiation, FOXE1 gene, NKX2-1 gene, single nucleotide polymorphism, genome-wide association study GWAS, factors of risk.

Для ссылки: Еспенбетова М.Ж., Крыкпаева А.С., Амренова К.Ш., Шалгумбаева Г.М., Жуманбаева Ж.М. Ранняя диагностика новообразований щитовидной железы на молекулярно-генетическом уровне (обзор литературы) // *Medicine (Almaty).* – 2016. – № 4 (166). – P. 36-48

Статья поступила в редакцию 06.04.2016 г.

Статья принята в печать 20.04.2016 г.