

Опухоли щитовидной железы, микроэлементы, ожирение и инсулинорезистентность: есть ли взаимосвязь?

Квиткова Л.В.

ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, Кемерово, Россия

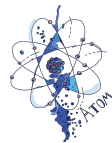
Халимова А.С.

ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, Кемерово, Россия

Аннотация

В последние годы отмечается рост распространенности узловых новообразований щитовидной железы (ЩЖ). Установлена роль внешних факторов, запускающих онкогенез в ЩЖ, к числу которых относятся канцерогены, мутагены, оксидативный стресс. В настоящее время изучается роль нарушений микроэлементного состава организма, ожирения, высоких концентраций инсулина и инсулинорезистентности (ИР) в запуске сигнальных путей онкогенеза в клетках ЩЖ. В обзоре обсуждается роль дисбаланса микроэлементов, несбалансированного питания, ожирения и ИР в развитии опухолей ЩЖ. Вероятно, применение добавок микроэлементов и ликвидация дисэлементозов в перспективе могут быть использованы для профилактики опухолей ЩЖ, учитывая их ключевую роль в онкогенезе ЩЖ, однако данный вопрос требует дальнейшего изучения. Авторами обсуждается положительное влияние метформина на функцию ЩЖ у пациентов с ИР и гипотиреозом, поскольку известно, что метформин может оказывать онкопротективное действие, подавляя пролиферативные процессы и онкогенез, а также регулировать клеточное старение и апоптоз. Противоопухолевые эффекты метформина делятся на прямые и не прямые. Предстоит дальнейшее изучение роли указанных групп препаратов в лечении и профилактике онкогенеза ЩЖ.

Ключевые слова: онкогенез, метформин, ожирение, дисэлементозы, инсулинорезистентность

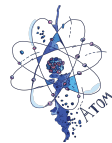


Введение

В последние годы отмечается рост распространенности узловых новообразований щитовидной железы (ЩЖ). Так, в общей структуре тиреоидных новообразований от 10% до 25% всех случаев приходится на долю доброкачественной фолликулярной аденомы и от 10% до 40% — на долю фолликулярного рака. При этом в условиях дефицита йода распространенность опухолей ЩЖ увеличивается. Известно, что рак ЩЖ — самый распространенный злокачественный процесс эндокринной системы, его доля в общей структуре всех злокачественных новообразований эндокринной системы составляет до 90% [1,2].

В последние десятилетия отмечается рост распространенности избыточной массы тела и ожирения среди населения, что в большинстве случаев связано с избыточным поступлением питательных веществ и калорий в организм, а также несбалансированным поступлением микроэлементов с пищей. Ведутся поиски взаимосвязи ожирения, дисбаланса нутриентов и микроэлементов, поступающих с пищей, с развитием онкологических заболеваний, в том числе опухолей ЩЖ. Однако данный вопрос пока остается нерешенным и требует более детального изучения. Также до настоящего времени открыт вопрос о ранней дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных опухолей ЩЖ, не изучена возможность прогрессирования доброкачественного узлового образования ЩЖ в злокачественный процесс и не разработана первичная профилактика рака ЩЖ. Все вышесказанное свидетельствует об актуальности проблемы и демонстрирует необходимость продолжать более детальное изучение этиологии и патогенеза опухолей ЩЖ.

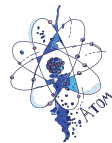
К настоящему времени ведущей концепцией онкогенеза ЩЖ является комплексное влияние канцерогенных и мутагенных факторов, оксидативного стресса, также обсуждается роль дисбаланса микроэлементов, несбалансированного питания, ожирения и инсулинорезистентности (ИР). Неблагоприятное влияние на ЩЖ оказывают и производственные канцерогены — еще одна причина роста опухолей ЩЖ, в высокоразвитых странах выявляется самая высокая распространенность опухолей ЩЖ [3]. Физические и химические канцерогены вызывают



активацию свободнорадикального окисления, повреждение клеточной структуры, дезорганизацию структуры ДНК, накопление генных мутаций и онкогенную трансформацию клеток ЩЖ [4]. Установлено, что молекулярные механизмы онкогенеза в ЩЖ связаны с мутациями в генах BRAF, RAS, RET и PAX8/PPAR γ . BRAF является цитоплазматической серин/треонинкиназой, участвующей в запуске онкогенеза в сигнальном пути RAS/RAF/MEK. Мутация BRAF V600E приводит к высокой активности BRAF и, как следствие, ускоряет пролиферативные процессы в клетках ЩЖ. Мутация генов RAS и перестройка гена PAX8/PPAR γ также связаны с вышеупомянутым сигнальным путем. Гены RAS кодируют множество G-белков, участвующих в передаче сигналов по пути RAF/MEK/MAPK. Даже точечные мутации в генах RAS приводят к активации данного сигнального пути и неконтролируемому росту клеток ЩЖ. Ген PAX8/PPAR γ участвует в дифференцировке фолликулярных клеток, а его мутация приводит к потере контроля над ростом в ЩЖ. RET является протоонкогеном, кодирующим рецептор клеточной мембраны, связанный с активностью тирозинкиназы, запускающей путь RAS/RAF/MEK. При активации протоонкогена RET запускаются пролиферативные процессы в ЩЖ [2, 5].

Роль микроэлементов в развитии опухолей ЩЖ

Предполагают, что одной из вероятных причин развития неоплазий ЩЖ является дефицит йода: при уменьшении содержания йода в тироцитах снижается уровень йодлактонов, блокирующих продукцию ростовых факторов, что приводит к гиперплазии и формированию узлов в ЩЖ [6]. На развитие и прогрессирование опухолей ЩЖ может влиять комплексный дисбаланс микроэлементов: селена, цинка, меди, железа и др. [7, 8]. При пониженном потреблении селена возникает дефицит соединений селена, участвующих в защите клеток от окислительного стресса. Кроме того, селен входит в состав онкосупрессивного белка p53, блокирующего пролиферацию и стимулирующего репарацию ДНК и, при необратимых процессах, запускающего апоптоз поврежденных клеток [9-11]. Низкий уровень цинка сопровождается нарушением процессов

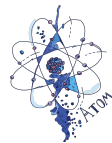


деления, дифференцировки, апоптоза клеток и дисбалансом в антиоксидантной защите путем нарушения работы фермента супероксиддисмутазы [9]. Установлено, что цинк так же, как и селен, входит в состав онкосупрессивного белка p53. Показано, что присутствие цинка положительно влияет на функцию белка p53 в клетках злокачественной опухоли ЩЖ, что способствует поддержанию контроля над онкогенезом [11]. Избыток меди сопряжен с онкогенной мутацией V600E в гене BRAF, запускающей онкогенез в ЩЖ по пути RAS/RAF/MEK [12]. С другой стороны, медь входит в состав ферментов антиоксидантной защиты: цитохромоксидазы C, Cu-Zn-супероксиддисмутазы, антиоксидантного белка 1, церулоплазмينا [8]. Только при достаточном уровне меди организм защищен от развития опухолей ЩЖ. Железо играет ключевую роль в процессах пролиферации и роста клеток: входит в состав ферментов, участвующих в синтезе нуклеиновых кислот и процессах клеточного деления и энергетического обмена, а также в состав ферментов (пероксидазы, каталазы, цитохрома), защищающих от окислительного стресса [13].

Роль ожирения, инсулина и ИР в онкогенезе

Онкологические заболевания встречаются у каждого пятого пациента с ожирением, а смерть от рака при ожирении достигает среди женщин и мужчин 20% и 14% соответственно. При этом отношение окружности талии к окружности бедер рассматривается как показатель не только висцерального ожирения, но и риска развития онкологии, прогноза рака и устойчивости его к лечению [14].

Молекулярные механизмы, связывающие ожирение с развитием рака, сложны и до сих пор полностью не изучены. Высококалорийное питание и положительный энергетический баланс способствуют пролиферации клеток опухоли и ее прогрессированию вследствие ИР, гиперинсулинемии и повышения уровня инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) [14]. ИР связана с нарушением передачи сигнала от инсулина к клетке и/или неадекватной реакцией клеток на действие инсулина [15]. Как известно, ИР приводит к компенсаторному синтезу инсулина в более высоких концентрациях, гиперинсулинемии и активации всех сигнальных

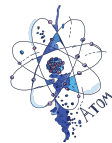


путей действия и инсулина на клетки. Большинство метаболических эффектов инсулина обусловлены активацией пути фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K)/Akt (протеинкиназа В), приводящей к ингибированию глюконеогенеза и гликогенолиза в печени, протеолиза в мышечной ткани, стимуляции синтеза различных белков и липогенеза в жировой ткани [15]. С другой стороны, инсулин регулирует экспрессию генов, отвечающих за пролиферативные процессы, рост, дифференцировку и апоптоз клеток, активацию ангиогенеза с помощью сигнального пути митогенактивированной протеинкиназы MAPK/RAS, опосредующие митогенные эффекты инсулина [14, 15].

Известно, что при висцеральном ожирении более высокие концентрации инсулина обладают митогенными эффектами, осуществляемыми путем активации данного сигнального пути, что продемонстрировано при многих злокачественных опухолях и ассоциировано с агрессивным течением заболевания [16, 17]. Косвенное влияние высоких концентраций инсулина на онкогенез связано с действием инсулина на синтез циркулирующих ростовых факторов, в частности ИФР-1.

Инсулин, кроме усиления синтеза ИФР-1, также снижает внутрипеченочный синтез белков, связывающих ИФР-1, что приводит к увеличению в плазме уровня свободного ИФР-1 и его метаболических эффектов. Конечным эффектом высоких концентраций инсулина и ИФР-1 являются активация митоза и синтеза ДНК, пролиферация и дифференцировка клеток, блокирование апоптоза в фолликулярных клетках ЩЖ, что сопровождается пятикратным ростом риска возникновения фолликулярной неоплазии ЩЖ [14, 16, 18]. Избыточная продукция ИФР-1 и его рецептора обнаружена в тканях фолликулярной аденомы и рака ЩЖ [16, 18]. Кроме того, установлено, что белок 7, связывающий инсулиноподобный фактор роста (Insulin Like Growth Factor Binding Protein 7, IGFBP7), независимо от сигнального пути ИФР-1 может участвовать в процессах роста, дифференцировки и старения клеток, усиливая экспрессию ингибиторов клеточного цикла p21^{Cip1} и p27^{Kip1} [19]. Синтез IGFBP7 значительно снижен как при фолликулярной аденоме ЩЖ, так и при фолликулярном и анапластическом раке ЩЖ [19].

Эффекты ИФР-1 реализуются путем активации нескольких сигнальных путей, в частности протеинкиназы В, которая стимулирует рост и выживание клеток, а также MAPK/RAS,



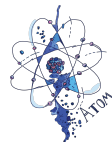
играющей ключевую роль в регуляции клеточной пролиферации [16, 18]. Кроме того, имеются данные о синергизме ИФР-1 с тиреотропным гормоном (ТТГ) в развитии ТТГ-индуцированной пролиферации тироцитов. Установлено, что высокий уровень ТТГ ингибирует секрецию белка 3, связывающего инсулиноподобный фактор роста (Insulin Like Growth Factor Binding Protein 3, IGFBP-3), что сопровождается высоким уровнем циркулирующего свободного ИФР-1, запуском пролиферативных процессов в ЩЖ и повышенным риском развития неоплазий ЩЖ [20].

Влияние нарушенной обеспеченности микроэлементами организма на формирование ожирения и ИР

Селен необходим для активности различных ферментов, участвующих в окислительно-восстановительном гомеостазе и защищающих клетки от повреждающего действия свободных радикалов [21, 22]. В ряде исследований обнаружено значительное снижение активности глутатионпероксидазы, селенопротеинов и уровня селена плазмы у пациентов с нарушением углеводного обмена и сахарным диабетом (СД) 2 типа [21, 22]. Кроме того обнаружено, что уровни селена коррелируют с ожирением, так как селен и селенопротеины необходимы для функционирования жировой ткани и адипоцитов, а избыточная или пониженная продукция селенопротеинов может приводить к дисфункции адипоцитов. У лиц с ожирением уровни селена плазмы крови были намного ниже нормальных значений, которые необходимы для нормаль

'едой функции селенопротеинов, а уровни селена в волосах обратно пропорциональны значениям индекса НОМА-ИР у лиц с ожирением [23].

Установлено, что селен оказывает инсулиноподобное действие, усиливая индуцированную инсулином активацию рецепторов и активируя транспортеры глюкозы в клетках жировой ткани, а глутатионпероксидаза 3 типа (GPx3) является маркером дифференцированных адипоцитов и играет решающее значение



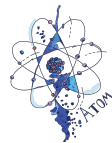
для правильного функционирования жировой ткани и правильной работы рецептора инсулина на мембране адипоцитов [22]. Данные о влиянии избыточного поступления селена в организм на ИР, гиперинсулинемию и развитие СД 2 типа противоречивы [24, 25]. Вероятный механизм отрицательного влияния избыточного поступления селена на ИР связан с гиперпродукцией фермента глутатионпероксидазы 1 типа (GPx1). Сверхэкспрессия фермента GPx1 влияет как на продукцию инсулина поджелудочной железой, так и на чувствительность клеток-мишеней к инсулину. Вероятно, более высокая активность GPx1 в печени крыс, получающих селен, была связана с повышенной активностью протеинтирозинфосфатазы 1В (protein-tyrosine phosphatase 1В, РТР1В), которая ингибирует передачу сигнальных путей инсулина, а блокирование GPx1, наоборот, повышало чувствительность к инсулину [26].

Кроме того, по данным последних исследований, увеличение селенопротеина Р у пациентов с СД 2 типа имеет нежелательные эффекты на метаболизм глюкозы. Селенопротеин Р нарушает функцию β -клеток поджелудочной железы, снижает секрецию инсулина и повышает ИР. Отмечается, что метформин, широко используемый для лечения СД 2 типа, снижает экспрессию селенопротеина Р в печени и его негативное влияние на прогрессирование ИР [27].

Цинк — это микроэлемент, необходимый для работы ферментов антиоксидантной защиты. Цинк необходим для секреции и действия инсулина в клетках поджелудочной железы. Также он играет важную роль в стабилизации гексамеров молекулы инсулина и накоплении гормона в поджелудочной железе, а дефицит цинка увеличивает вызванное цитокинами аутоиммунное повреждение β -клеток поджелудочной железы при СД 1 типа [21, 28]. Доказано, что цинк может снижать содержание провоспалительных цитокинов и развитие хронического воспаления при СД 2 типа [28].

Вероятно, цинк может иметь прямые инсулиноподобные эффекты, которые связаны со стимуляцией пострецепторной PI3/Akt-киназы, регулирующей метаболические эффекты инсулина [28].

У пациентов с СД цинк улучшает чувствительность к инсулину. Установлено, что механизм действия цинка на передачу сигнала от инсулина к клетке связан с ингибированием фермента РТР1В,

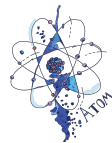


которая действует как негативный регулятор путей передачи сигналов инсулина. Таким образом, ингибирование RTP1B ионами цинка может продлить инсулиновый сигнал и повысить чувствительность и активность рецепторов инсулина. Описан транспортер цинка, который инициирует перемещение цинка в гранулы инсулина β -клеток поджелудочной железы, ZnT8. Он локализован в β -клетках поджелудочной железы и играет важную роль в синтезе, хранении и действии инсулина. Полиморфизм в гене, кодирующем ZnT8, может индуцировать повреждение β -клеток поджелудочной железы и развитие СД [29, 30]. По другим данным, ZnT8 также является основным аутоантигеном в развитии аутоиммунного СД 1 типа. Аутоантитела к ZnT8 выявляются у 60–80% больных СД 1 типа [31].

В недавнем исследовании в группе 80 женщин с ожирением выявлены более низкие уровни цинка в сыворотке крови, моче и волосах, а также значительная отрицательная корреляционная связь между уровнями цинка и инсулина в сыворотке, что в целом соответствует роли цинка в функционировании живой ткани, передаче сигналов инсулина и развитию ИР. Прием цинка не только улучшает массу тела, но и активирует передачу сигналов инсулина и повышает чувствительность к инсулину у лиц с ожирением [23].

Доказано, что хром эффективно улучшает толерантность к глюкозе за счет снижения ИР. Прием хрома улучшает показатели гликемии, гликированного гемоглобина и инсулина крови у пациентов с СД 2 типа в зависимости от дозы. Хром улучшает связывание инсулина с его рецептором, увеличивает количество инсулиновых рецепторов и повышает активность ферментов сигнальных путей инсулина, что приводит к увеличению транспорта глюкозы за счет повышенной активности транспортеров GLUT-4 [21, 31]. Добавка хрома пиколината вызывает увеличение активности MAPK и активацию рецептора инсулина путем его фосфорилирования. Более того, хром может связываться непосредственно с инсулином, тем самым, возможно, стабилизируя структуру гормона и/или модифицируя его связывание с рецептором [31].

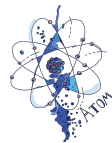
Доказана роль меди в развитии ожирения и ИР. Медь — микроэлемент, участвующий в составе супероксиддисмутазы в инактивации свободных радикалов при окислительном стрессе и хроническом воспалении при ожирении. Повышенный уровень меди в сыворотке крови связан с повышенным риском



метаболического синдрома, ожирения и ИР, а также положительно коррелирует с повышенным уровнем глюкозы плазмы натощак. Чрезмерное количество меди может усилить окислительный стресс и повреждение клеток [32]. Более высокие уровни меди плазмы при ожирении также подтверждают результаты вышеуказанного исследования [23]. Более того, по данным авторов, установлено, что более высокие уровни меди в сыворотке и жировой ткани связаны с более высокими уровнями лептина и инсулина, а соответственно, с ИР [23].

Повышенный уровень сывороточного железа и ферритина также ассоциирован с развитием метаболического синдрома и СД 2 типа. Полагают, что это связано с дисметаболической перегрузкой железом, нарушенной регуляцией транспорта железа, стеатогепатозом, ИР и хроническим воспалением [32]. По результатам 26 поперечных исследований и исследований «случай-контроль», включавших более 13 тыс. пациентов с избыточным весом и ожирением, при ожирении наблюдаются более низкие уровни железа сыворотки крови, а экскреция железа с мочой более чем в 2 раза выше. Измененные уровни железа в сыворотке крови отрицательно коррелировали с уровнями инсулина и ИР у больных с избыточной массой тела и ожирением [33]. Полагают, что железо является важным катализатором образования высокореактивных гидроксильных радикалов, которые играют значимую роль в индукции ИР и развитии СД 2 типа. Перегрузка адипоцитов железом снижает стимулируемый инсулином внутриклеточный транспорт глюкозы и увеличивает липолиз. По последним данным, показатели обмена железа — ферритин, трансферрин, сывороточное железо — были связаны с ИР. Установлена положительная корреляция между уровнем ферритина, трансферрина и индексом НОМА-ИР. Кроме того, уровни ферритина и трансферрина были обратно связаны с адипонектином плазмы, а низкий уровень адипонектина четко связан с СД 2 типа и считается специфическим маркером дисфункции адипоцитов [34, 35].

Вероятно, применение добавок микроэлементов и ликвидация дисэлементозов, учитывая их ключевую роль в онкогенезе ЩЖ, могут быть в перспективе использованы для профилактики опухолей ЩЖ, однако данный вопрос требует дальнейшего изучения.

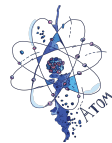


Коррекция ИР в профилактике развития опухолей ЩЖ

При лечении ожирения и связанной с ним ИР эндокринологи отдают приоритет снижению массы тела путем изменения образа жизни: соблюдения диеты и физической активности [15]. Однако не более 5% пациентов готовы регулярно следовать рекомендациям. При неэффективности немедикаментозных методов лечения показана медикаментозная терапия. Ведущими препаратами в лечении ожирения в сочетании с ИР являются бигуаниды (метформин) и тиазолидиндионы [15, 31]. За почти столетнюю историю использования метформин продемонстрировал свое влияние на функции многих органов и систем (нервной, сердечно-сосудистой), а также на хроническое воспаление, онкогенез, в том числе на развитие опухолей ЩЖ [30].

На сегодняшний день метформин является наиболее часто назначаемым препаратом при лечении ассоциированного с ожирением СД 2 типа и нарушениями углеводного обмена [15]. Это обусловлено метаболическими эффектами метформина, который повышает чувствительность тканей к инсулину, усиливая связывание инсулина с его рецептором на мембране клетки, активируя фосфорилирование остатков тирозина инсулиновых рецепторов и увеличивая их количество. Кроме того, метформин повышает активность протеинкиназы В, отвечающей за влияние инсулина на обмен веществ [15]. Препараты класса тиазолидиндионов являются агонистами ядерных γ -рецепторов, которые активируются пролифераторами пероксисом (PPAR γ). Активация PPAR γ рецепторов влияет на транскрипцию генов, участвующих в сигнальных путях инсулина. Однако использование лекарственных средств данной группы в разных странах мира, в частности росиглитазона, резко ограничено из-за нежелательных эффектов у пациентов с сердечной недостаточностью и другими сердечно-сосудистыми осложнениями, склонностью к отекам, а также при остеопорозе [15].

Таким образом, в итоге выбор врача-эндокринолога останавливается на метформине при лечении пациентов с ожирением и ИР.



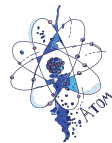
Метформин: влияние на онкогенез ЩЖ

Представляет интерес положительное влияние метформина на функцию ЩЖ у пациентов с ИР и гипотиреозом. В большом метаанализе 2014 г. было выявлено снижение уровня ТТГ на фоне применения метформина у больных СД 2 типа и при явном и субклиническом гипотиреозе [36].

Показано положительное влияние метформина также на блокирование роста опухолей, в частности опухолей ЩЖ. Согласно данным литературы метформин может оказывать онкопротективное действие, подавляя пролиферативные процессы и онкогенез. Кроме того, метформин может регулировать клеточное старение и апоптоз [30].

Противоопухолевые эффекты метформина делятся на прямые и непрямые (опосредованные инсулином и ИФР-1) [30, 37]. Прямое влияние метформина на подавление пролиферативных процессов связано с митохондриальной глицерофосфат дегидрогеназой (mitochondrial glycerophosphate dehydrogenase, MGPDH) — ключевым ферментом, связывающим окислительное фосфорилирование и гликолиз, а также негативно регулирующим рост клеток рака ЩЖ. В недавнем исследовании продемонстрировано, что MGPDH сверхэкспрессируется при раке ЩЖ. Отмечено, что при лечении метформином происходит подавление экспрессии MGPDH и пролиферативных процессов у пациентов с раком ЩЖ [37, 38]. К тому же опухоли ЩЖ имеют более высокую экспрессию MGPDH и более чувствительны к действию метформина в сравнении с нормальной тканью ЩЖ [38].

Лечение метформином может вызвать остановку клеточного цикла в фазе G1 и апоптоз клеток. Предполагаемый механизм противоопухолевого действия метформина связан с активацией АМФ-активируемой протеинкиназой (AMP activated protein kinase, AMPK). AMPK — это главный клеточный регулятор энергетического обмена. AMPK активируется в условиях энергетического голода при снижении уровня АТФ и накоплении внутриклеточного АМФ. AMPK запускает процессы синтеза АТФ и накопления энергии и одновременно подавляет процессы с затратой АТФ и энергии при энергетическом истощении организма. При этом происходит торможение основных энергоемких процессов, особенно процесса пролиферации



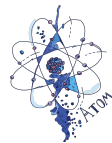
клеток. Метформин увеличивает соотношение АМФ/АДФ в клетке, что приводит к активации АМРК, которая способствует сохранению энергии и подавлению пролиферативных процессов в клетке.

Кроме того, имеются сведения о влиянии метформина на подавление сигнального пути PI3/Akt-киназы. Было показано, что опосредованная метформином активация АМРК ингибирует фосфорилирование субстрата-1 рецептора инсулина, который является медиатором рецептора ИФР-1 (insulin growth factor 1 like receptor, IGF-1R) и передает сигналы от IGF-1R к пути PI3/Akt-киназы [38].

Таким образом, метформин посредством прямого действия может ингибировать MGPДН и OXPНOS, снижая продукцию АТФ в клетках и подавляя энергозатратные пролиферативные процессы, что создает клеточный энергетический стресс в клетках опухоли. Снижение продукции АТФ увеличивает соотношения АМФ/АТФ и АДФ/АТФ, что активирует АМРК и дополнительно подавляет энергопотребляющие процессы и переводит клетку в энергосберегающий режим, способствуя этим накоплению энергии [38]. Оба пути приводят к активации комплекса туберозного склероза 1/2, который ингибирует путь mTOR, являющийся ключевым активатором трансляции и синтеза белка в опухолевых клетках.

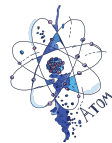
Заключение

Патогенез опухолей ЩЖ является сложнейшим, до конца не изученным процессом. В настоящее время определена роль влияния внешних факторов, запускающих онкогенез в ЩЖ, к числу которых относится оксидативный стресс. Изучается роль нарушения микроэлементного состава в организме, ожирения, высоких концентраций инсулина и ИР в запуске сигнальных путей онкогенеза в клетках ЩЖ. Появились доказательства взаимосвязи указанных механизмов между собой, совместном влиянии и потенцировании друг друга в процессе онкогенеза в ЩЖ, а также появляются предпосылки к управлению этим сложным процессом с использованием метформина и микроэлементов. Предстоит дальнейшее изучение препаратов группы бигуанидов и добавок микроэлементов для лечения и профилактики онкогенеза ЩЖ.

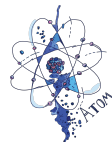


Литература

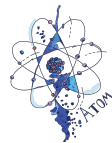
1. Петров В.Г., Нелаева А.А., Якимов С.Я. и др. Фолликулярная аденома щитовидной железы. Сибирский онкологический журнал. 2006;S1:80-81. [Petrov V.G., Nelaeva A.A., Yakimov S.Ya. et al. Follicular adenoma of the thyroid gland. Siberian Journal of Oncology. 2006;S1:80-81 (in Russ.)].
2. McHenry C.R., Phitayakorn R. Follicular adenoma and carcinoma of the thyroid gland. Oncologist. 2011;16(5):585-593. DOI: 10.1634/theoncologist.2010-0405.
3. Зяблов Е.В., Чеснокова Н.П., Барсуков В.Ю. Рак щитовидной железы: современные концепции этиологии и патогенеза. Научное обозрение. Медицинские науки. 2016;3:37-61. [Zyablov E.V., Chesnokova N.P., Barsukov V.Yu. Thyroid cancer: modern concepts of etiology and pathogenesis. Nauchnoye obozreniye. Meditsinskiye nauki. 2016;3:37-61 (in Russ.)].
4. Сазонов М.Е., Штандель С.А., Караченцев Ю.И. и др. Молекулярно-генетические маркеры развития фолликулярного рака щитовидной железы. Проблемы эндокринной патологии. 2018;2:25-30. [Sazonov M.E., Shtandel S.A., Karachentsev Yu.I. et al. Molecular-genetic markers of the thyroid gland's follicular cancer development. Problems of Endocrine pathology. 2018;2:25-30 (in Russ.)]. DOI: 10.21856/j-PEP.2018.2.04.
5. Krátký J., Vítková H., Bartáková J. et. al. Thyroid nodules: pathophysiological insight on oncogenesis and novel diagnostic techniques. Physiol Res. 2014;63(Suppl 2):263-275. DOI: 10.33549/physiolres.932818.
6. Ванушко В.Э., Фадеев В.В. Узловой зоб. Эндокринная хирургия. 2012;6(4):11-16. [Vanushko V.E., Fadeev V.V. Nodular goiter. Endokrinnaya khirurgiya. 2012;6(4):11-16 (in Russ.)].
7. Averyand J.C., Hoffmann P.R. Selenium, Selenoproteins, and Immunity. Nutrients. 2018;10(9):1203. DOI: 10.3390/nu10091203.
8. Камилова Н.М., Садыхов Н.М., Алиев Ч.С. Диагностическое и прогностическое значение изучения влияния цинка, меди и селена на состояние здоровья человека. Биомедицина. 2016;4:71-77. [Kamilova N.M., Sadikhov N.M., Aliev Ch.S. Diagnostic and prognostic value of studying the effect of zinc, copper and selenium on human health. Biomedicine. 2016;4:71-77 (in Russ.)].
9. Malaguarnera R., Vella V., Vigneri R., Frasca F. p53 family proteins in thyroid cancer. Endocr Relat Cancer. 2007;14(1):43-60. DOI: 10.1677/erc.1.01223.
10. Свиридова С.П., Кашия Ш.Р., Обухова О.А., Чучуев Е.С. Возможности эссенциального селена в онкологии. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2012;23(3):6-14. [Sviridova S.P.,



- Kashia Sh.R., Obukhova O.A., Chuchuev E.S. Prospects for essential selenium in oncology. *Journal of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS*. 2012;23(3):6-14 (in Russ.).
11. Garufi A., D'Orazi V., Crispini A., D'Orazi G. Zn(II)-curc targets p53 in thyroid cancer cells. *Int J Oncol*. 2015;47(4):1241-1248. DOI: 10.3892/ijo.2015.3125.
12. Brady D.C., Crowe M.S., Turski M.L. et al. Copper is required for oncogenic BRAF signalling and tumorigenesis. *Nature*. 2014;509(7501):492-496. DOI: 10.1038/nature13180.
13. Лукина Е.А., Деженкова А.В. Метаболизм железа в норме и при патологии. *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. 2015;8(4):355-361. [Lukina E.A., Dezhenkova A.V. Iron metabolism in normal and pathological conditions. *Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamental'nyye issledovaniya i klinicheskaya praktika*. 2015;8(4):355-361 (in Russ.)].
14. De Pergola G., Silvestris F. Obesity as a major risk factor for cancer. *J Obes*. 2013;2013:291546. DOI: 10.1155/2013/291546.
15. Барсукова И.А., Демина А.А. Ожирение и инсулинорезистентность: механизмы развития и пути коррекции. *РМЖ*. 2021;2:26-30. [Barsukova I.A., Demina A.A. Obesity and insulin resistance: mechanisms of development and ways of correction. *RMJ*. 2021;2:26-30 (in Russ.)].
16. Malaguarnera R., Morcavallo A., Belfiore A. The insulin and igf-I pathway in endocrine glands carcinogenesis. *J Oncol*. 2012;2012:635614. DOI: 10.1155/2012/635614.
17. Михаленко Е.П., Щаяук А.Н., Кильчевский А.В. Сигнальный пути: механизм регуляции пролиферации и выживаемости опухолевых клеток. *Молекулярная и прикладная генетика*. 2019;26:145-157. [Mikhalenko E.P., Shchayuk A.N., Kilchevsky A.V. Signaling pathways: the mechanism of regulation of proliferation and survival of tumor cells. *Molekulyarnaya i prikladnaya genetika*. 2019;26:145-157 (in Russ.)].
18. Osher E., Macaulay V.M. Therapeutic Targeting of the IGF Axis. *Cells*. 2019;8(8):895. DOI: 10.3390/cells8080895.
19. Zhang L., Lian R., Zhao J. et. al. IGFBP7 inhibits cell proliferation by suppressing AKT activity and cell cycle progression in thyroid carcinoma. *Cell Biosci*. 2019;9:44. DOI: 10.1186/s13578-019-0310-2.
20. Altas A., Kuzu F., Arpaci D. et. al. The Clinical Values of Insulin-Like Growth Factor-1 and Insulin-Like Growth Factor Binding Protein-3 Levels in Blood and Thyroid Nodules. *Int J Endocrinol*. 2017;2017:3145234. DOI: 10.1155/2017/3145234.
21. Dubey P., Thakur V., Chattopadhyay M. Role of Minerals and Trace Elements in Diabetes and Insulin Resistance. *Nutrients*. 2020;12(6):1864. DOI: 10.3390/nu12061864.



22. Hauffe R., Stein V., Chudoba C. et. al. GPx3 dysregulation impacts adipose tissue insulin receptor expression and sensitivity. *JCI Insight*. 2020;5(11):e136283. DOI: 10.1172/jci.insight.136283.
23. Tinkov A.A., Bogdański P., Skrypnik K. et al. Trace Element and Mineral Levels in Serum, Hair, and Urine of Obese Women in Relation to Body Composition, Blood Pressure, Lipid Profile, and Insulin Resistance. *Biomolecules*. 2021;11(5):689. DOI: 10.3390/biom11050689.
24. Lu C.W., Chang H.H., Yang K.C. et. al. High serum selenium levels are associated with increased risk for diabetes mellitus independent of central obesity and insulin resistance. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2016;4(1):e000253. DOI: 10.1136/bmjdr-2016-000253.
25. Wang Y., Lin M., Gao X. et. al. High dietary selenium intake is associated with less insulin resistance in the Newfoundland population. *PLoS One*. 2017;12(4):e0174149. DOI: 10.1371/journal.pone.0174149.
26. Steinbrenner H., Speckmann B., Pinto A., Sies H. High selenium intake and increased diabetes risk: experimental evidence for interplay between selenium and carbohydrate metabolism. *J Clin Biochem Nutr*. 2011;48(1):40–45. DOI: 10.3164/jcbn.11-002FR.
27. Saito Y. Selenoprotein P as an in vivo redox regulator: disorders related to its deficiency and excess. *J Clin Biochem Nutr*. 2020;66(1):1–7. DOI: 10.3164/jcbn.19-31.
28. Wiernsperger N., Rapin J. Trace elements in glucometabolic disorders: an update. *Diabetol Metab Syndr*. 2010;2:70. DOI: 10.1186/1758-5996-2-70.
29. Norouzi S., Adulcikas J., Sohal S.S., Myers S. Zinc transporters and insulin resistance: therapeutic implications for type 2 diabetes and metabolic disease. *J Biomed Sci*. 2017;24(1):87. DOI: 10.1186/s12929-017-0394-0.
30. Вербовой А.Ф., Вербовая Н.И., Ломонова Т.В., Долгих Ю.А. Метформин: время расширять показания? *РМЖ*. 2021;2:37–41. [Verbovoy A.F., Verbovaya N.I., Lomonova T.V., Dolgikh Yu.A. Metformin: time to expand the indications? *RMJ*. 2021;2:37–41 (in Russ.)].
31. Adulcikas J., Sonda S., Norouzi S. et al. Targeting the Zinc Transporter ZIP7 in the Treatment of Insulin Resistance and Type 2 Diabetes. *Nutrients*. 2019;11(2):408. DOI: 10.3390/nu11020408.
32. Lu C.W., Lee Y.C., Kuo C.S. et. al. Association of Serum Levels of Zinc, Copper, and Iron with Risk of Metabolic Syndrome. *Nutrients*. 2021;13(2):548. DOI: 10.3390/nu13020548.
33. Zhao L., Zhang X., Shen Y. et al. Obesity and iron deficiency: a quantitative meta-analysis. *Obes Rev*. 2015;16(12):1081–1093. DOI: 10.1111/obr.12323.



34. Gabrielsen J.S., Gao Y., Simcox J.A. et al. Adipocyte iron regulates adiponectin and insulin sensitivity. *J Clin Invest.* 2012;122(10):3529–3540. DOI: 10.1172/JCI44421.
35. Wlazlo N., van Greevenbroek M.M., Ferreira I. et al. Iron metabolism is associated with adipocyte insulin resistance and plasma adiponectin: the Cohort on Diabetes and Atherosclerosis Maastricht (CODAM) study. *Diabetes Care.* 2013;36(2):309–315. DOI: 10.2337/dc12-0505.
36. Lupoli R., Di Minno A., Tortora A. et al. Effects of treatment with metformin on TSH levels: a meta-analysis of literature studies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(1):E143–E148. DOI: 10.1210/jc.2013-2965.
37. Thakur S., Daley B., Gaskins K. et al. Metformin Targets Mitochondrial Glycerophosphate Dehydrogenase to Control Rate of Oxidative Phosphorylation and Growth of Thyroid Cancer In Vitro and In Vivo. *Clin Cancer Res.* 2018;24(16):4030–4043. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-3167.
38. Thakur S., Daley B., Klubo-Gwiezdzinska J. The role of an anti-diabetic drug metformin in the treatment of endocrine tumors. *J Mol Endocrinol.* 2019;63(2):R17–R35. DOI: 10.1530/JME-19-0083.