

Karachentsev Y. I.

Corresponding Member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Doctor of Medical Sciences, Professor, Director of the State Institution «V. Danilevsky Institute for endocrine pathology problems National Academy of Medical sciences of Ukraine», Department of Clinical Endocrinology, Head of the Department of surgery

Kravchun N. O.

Doctor of Medical Sciences, professor, Deputy Director for scientific work of the State Institution «V. Danilevsky Institute for endocrine pathology problems of the National Academy of Medical sciences of Ukraine», Department of Clinical Endocrinology, Head of the Department of Pharmacotherapy of Endocrine Diseases

Chernyavskay I. V.

Candidate of medical Sciences, Senior Research associate State Institution «V. Danilevsky Institute for endocrine pathology problems National Academy of Medical sciences of Ukraine», Department of Clinical Endocrinology, Department of Pharmacotherapy of Endocrine Diseases

Misiura K. V.

Doctor of Medical Sciences, senior researcher, scientific secretary of the Academic Council of the State Institution «V. Danilevsky Institute for endocrine pathology problems National Academy of Medical sciences of Ukraine»

Dunayeva I. P.

Candidate of medical Sciences, associate Professor, associate Professor of the Department of endocrinology and medical endocrinology of the Kharkiv medical Academy of postgraduate education

Dorosh O. G.

Candidate of medical Sciences, chief doctor of the clinic of State Institution «V. Danilevsky Institute for endocrine pathology problems National Academy of Medical sciences of Ukraine»

Dubovik V. N.

Candidate of medical Sciences, Leading researcher of State Institution "V. Danilevsky Institute for endocrine pathology problems National Academy of Medical sciences of Ukraine", Department of Clinical Endocrinology, section of Surgical

Iefimenko T. I.

Research associate State Institution «V. Danilevsky Institute for endocrine pathology problems National Academy of Medical sciences of Ukraine», Department of Clinical Endocrinology, Department of Pharmacotherapy of Endocrine Diseases

INSULIN RESISTANCE, OBESITY AND NEOPLASTIC PROCESSES FROM. THEORY TO PRACTICE (LITERATURE REVIEW)

Караченцев Ю. И.

Член-корреспондент Национальной академии медицинских наук Украины, доктор медицинских наук, профессор, директор Государственного учреждения "Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского Национальной академии медицинских наук Украины», отдел клинической эндокринологии, заведующий отделением хирургии

Кравчун Н. А.

Доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе Государственного учреждения "Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского НАМН Украины", отдел клинической эндокринологии, заведующая отделением фармакотерапии эндокринных заболеваний

Чернявская И. В.

Кандидат медицинских наук, научный сотрудник ГУ "Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского НАМН Украины", отдел клинической эндокринологии, отделение фармакотерапии эндокринных заболеваний

Мисюра Е. В.

Доктор медицинских наук, старший научный сотрудник, ученый секретарь Ученого совета Государственного учреждения "Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского Национальной академии медицинских наук Украины»

Дунаева И. П.

Кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры эндокринологии и медицинской эндокринологии Харьковской медицинской академии последипломного образования

Дорош Е. Г.

Кандидат медицинских наук, главный врач клиники Государственного учреждения "Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского Национальной академии медицинских наук Украины»

Дубовик В. Н.

Кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник Государственного учреждения "Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского НАМН Украины", отдел клинической эндокринологии, отделение хирургии

Ефименко Т. И.

Научный сотрудник Государственного учреждения «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского Национальной академии медицинских наук Украины», отдел клинической эндокринологии, отделение фармакотерапии эндокринных заболеваний

ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ, ОЖИРЕНИЕ И НЕОПЛАСТИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ. ОТ ТЕОРИИ К ПРАКТИКЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Summary. In this literature review, we have tried to briefly highlight a complex, multi-faceted problem: the presence of a pathogenesis relationship between excess body fat and the risk of malignancy. It is assumed that due to the common links of pathogenesis, previous background endocrine-exchange disorders in obesity trigger a cascade of reactions that lead to the development of hyperplastic processes, including in the thyroid and adrenal tissues. However, the pathogenesis mechanisms underlying the development of neoplasms in the adrenal and thyroid glands in this patient population are still largely unexplored, especially in the Ukrainian population.

Аннотация. В данном литературном обзоре мы попытались кратко осветить сложную, многогранную проблему: наличие патогенетической взаимосвязи между избытком в организме жировой ткани и риском злокачественных новообразований. Предполагается, что ввиду общности звеньев патогенеза, предшествующие фоновые эндокринно-обменные нарушения при ожирении запускают каскад реакций, приводящих к развитию гиперпластических процессов в том числе и в ткани щитовидной железы, и в ткани надпочечников. Вместе с тем, патогенетические механизмы, лежащие в основе развития неоплазий в надпочечниках и щитовидной железе, у данного контингента пациентов, все еще остаются в значительной степени неизученными, особенно в украинской популяции.

Key words: *thyroid neoplasms, adrenal neoplasms, hyperinsulinemia, insulin resistance, insulin-like growth factor, pathogenesis.*

Ключевые слова: *новообразования щитовидной железы, новообразования надпочечников, гиперинсулинемия, инсулинорезистентность, инсулиноподобный фактор роста, патогенез.*

Современный образ жизни, характеризующийся высоким потреблением калорий, низкой физической активностью и хроническим стрессом, способствует активации механизмов резистентности к инсулину и лептину у людей с тенденцией к центральному распределению жира. Ожирение определяется как чрезмерное накопление энергии в виде жира, оказывающего негативное влияние на здоровье человека [1]. Каждый адипоцит белой жировой ткани может хранить до 1,2 мкг триглицеридов (ТГ). Обычно концентрация ТГ, находящихся внутри адипоцитов, не превышает 0,6 мкг в одной клетке. Результат накопления избыточной энергии в форме ТГ в жировых отложениях брюшной полости приводит к гипертрофии и дисфункции адипоцитов с развивающимися системным низкоградиентным воспалением и нарушением липидного и углеводного обменов [31].

Хроническая гиперлипидемия, в свою очередь, вызывает дисфункцию панкреатических β -клеток (апоптоз и нарушение их секреции). А накопление липидных метаболитов в клетках печени и мышц вместе с воспалительными факторами и действием гормонов стресса приводит к активизации механизмов резистентности как к инсулину так и к лептину на клетках-мишенях, что способствует усугублению метаболических проявлений [3, 15].

В последнее десятилетия среди населения большинства стран мира имеет место значительное

увеличение случаев новообразований щитовидной железы (ЩЖ) и надпочечников (НП).

Ряд исследователей отмечают, что новообразования в ЩЖ и в НП в большинстве случаев развиваются у пациентов с той или иной формой эндокринно-обменных нарушений: гиперинсулинемией (ГИ), инсулинорезистентностью (ИР), лептинорезистентностью (ЛР), нарушением толерантности к глюкозе (НТГ), дислипидемиями, сахарным диабетом (СД), избыточной массой тела и ожирением. С появлением в клинической практике новых методов топической диагностики частота выявления новообразований в ЩЖ и НП в последние годы настолько возросла, что некоторые ученые начали говорить о новой «эндокринной эпидемии» [84]. С другой стороны, имеет место еще одна мировая эпидемия – эпидемия ожирения, которая сопровождается увеличением частоты гиперпластических процессов, в частности в ЩЖ и НП [89]. Предполагается, что ввиду общности патогенетических звеньев развития, предшествующие фоновые эндокринно-обменные нарушения при ожирении запускают каскад реакций, приводящих к развитию гиперпластических процессов, в том числе и в ткани ЩЖ, и в ткани НП. Вместе с тем, патогенетические механизмы, лежащие в основе развития неоплазий в НП и ЩЖ, у данного контингента пациентов, все еще остаются в

значительной степени неизученными, особенно в украинской популяции [2].

Взаимосвязь между избыточной массой тела и раком уже давно привлекает внимание исследователей, и первые доступные данные относятся к 40-м годам прошлого века. Так, в 1987 году, в течение десятилетия, когда был зарегистрирован первый бум ожирения. Albanes, 1987 рассмотрел серию исследований, касающихся взаимосвязи между избыточным весом и различными типами рака, и установил, что субъекты с высокой относительной массой тела или высоким потреблением калорий были подвержены более высокому риску развития рака молочной железы, толстой кишки, прямой кишки, предстательной железы, эндометрия, почки, шейки матки, яичника, ЩЖ и желчного пузыря. По мнению Forte V. и соавт. (2012), эпидемиологические данные показывают, что ожирение, метаболический синдром (МС) и СД 2 типа неразрывно связаны не только между собой, но и с увеличением онкологической заболеваемости [32]. ИР/ГИ, сопряженные с гиперлептинемией, являются ключевым патогенетическим фактором метаболического синдрома, составляют комплекс компенсаторно-приспособительных реакций, развивающихся на фоне ожирения. Рядом исследователей установлено, что в патогенезе метаболических изменений, развитии неопластических процессов немаловажную роль играют инсулиноподобные факторы роста (ИФР), в частности ИФР-1.

Гормон роста (ГР) и ИФР-1 вызывают множество плеiotропных эффектов [44]. Известно, что ГР и целый ряд других белков (прямо или косвенно необходимых для его функционирования) обеспечивают разнообразные молекулярные и клеточные эффекты, приводящие, в конечном счете, к развитию и росту организма [3, 8, 44]. Эти белки составляют своеобразную ось («axis») или систему, которая запускает и контролирует совокупность метаболических процессов, ведущих к росту и клеточной дифференцировке [7, 12]. Система ГР/ИФР оказывает своё действие, как на стволовые клетки [7, 44], так и на клетки с самыми разными типами дифференцировки [2], в частности, на клетки тканей ЩЖ, НП простаты, молочной железы, кишечника [2, 44, 45]. Нарушения работы системы ГР/ИФР нередко вовлекаются в патогенез многих заболеваний, включая онкологические [2, 7, 45]. Функционирование системы ГР/ИФР представляется в виде целого ряда последовательных молекулярных процессов, в которых принимают участие десятки других белков/пептидов. Компоненты этой системы участвуют в запуске секреции ГР, его транспорте в кровотоке, в передаче гормонального сигнала в клетки-мишени (внутриклеточный сигналинг) и, наконец, в целенаправленных изменениях генной экспрессии в клетках-мишенях [12, 19, 40, 44, 45, 56, 92]. Гормон-рецепторный комплекс ГР/ГР-Р,

обладающий тирозинкиназной активностью, в клетках печени активирует путь JAK/STAT, стимулирующий экспрессию ИФР-1. Циркулирующий в крови фактор роста ИФР-1 взаимодействует с рецептором ИФР1Р на поверхности клеток периферических тканей. Рецепторы трансдуцируют сигнал к белкам IRS, передающим далее сигнал на киназы PI3K, AKT/PKB, mTOR и S6K. Активируется киназа S6K, которая способствует интенсификации метаболизма и роста клеток [75].

Не исключается, что биологическая целесообразность возрастного снижения уровня ГР заключается в защите организма от прогрессирующих диабетогенных метаболических нарушений, а возрастное снижение экспрессии ИФР-1 – от неопластических процессов. Уменьшение уровней ГР и ИФР-1 пропорционально возрастному уменьшению способностей к элиминации балластных продуктов и эффективной регенерации клеточных структур, что возможно, является физиологическим сигналом к уменьшению потребления пищи. В настоящее время доказано, что уменьшение калорийности питания не только является профилактикой болезней накопления, но и снижает риск онкозаболеваний не менее эффективно, чем применение препаратов-антиоксидантов [36, 45].

В настоящее время сформулировано понятие о системе инсулиноподобных факторов роста (ИФР-система), в которую входят структурно похожие на инсулин ИФР-1, ИФР-2, рецептор инсулиноподобных факторов роста 1 типа (ИФР1Р), 6 белков, связывающих инсулиноподобные факторы роста (ИФРСБ) и расщепляющие их протеиназы [3, 7, 8, 26, 36]. В отличие от инсулина ИФР циркулируют в крови в связанном с белками-носителями состоянии и только 1% циркулирующего ИФР находится в свободной форме. ИФРСБ вырабатываются в различных тканях, основным источником ИФРСБ-1-4 является печень. ИФРСБ присутствуют в кровотоке и в межклеточной жидкости. В тканях ИФРСБ-1 способен связываться со специфическим рецептором, после чего его сродство к ИФР-1 снижается. При уменьшении сродства ИФРСБ-1 к ИФР он высвобождает ИФР, создавая депо в крови или тканевой жидкости с последующей реакцией со специфическим рецептором, тем самым косвенно усиливая его активность [8, 36, 40, 80]. Сродство ИФРСБ-1 к ИФР-1 регулируется фосфорилированием и дефосфорилированием связывающего белка [8]. ИФРСБ перераспределяют циркуляцию ИФР и могут направлять ИФР из места синтеза в обход местных рецепторов, создавая депо ИФР в крови и тканях, могут регулировать биоактивность ИФР в зависимости от метаболизма. Наиболее изученными являются ИФРСБ-1 и ИФРСБ-3 [3, 8, 12]. ИФРСБ-3 – гликопротеин – связывает 95 % ИФР. Концентрации ИФРСБ-3 зависят от ИФР-1 [8, 22]. Основным источником ИФРСБ-3 является

печень, он присутствует в тканях и экстрацеллюлярных жидкостях. ИФРСБ-3 образует с ИФР-1 стабильный комплекс, время полужизни которого 12-15 ч [8, 80]; он не проникает через эндотелиальный барьер и является депо ИФР-1 в крови. Данный комплекс расщепляется протеазами, после чего ИФР-1 становится доступным для связывания с низкомолекулярными белками и поступления в ткани.

Белки, связанные с инсулиноподобными факторами роста (ИФРСБ), играют ключевую роль в биодоступности лигандов, так как конкурируют с ИФР1Р за ИФР-1. Связываясь с ИФР-1, ИФРСБ ингибируют сигналы пролиферации. По принципу обратной связи количество ИФРСБ увеличивается, если происходит чрезмерная активация ИФР1Р. Следовательно, что ИФРСБ, а также рецепторы к ИФР (ИФР1Р; ИФР2Р) являются молекулярными ключами к изменению сигналов самого ИФР. ИФРСБ играют важную роль в физиологических процессах, связанных с клеточной пролиферацией и участвуют в патогенезе многих заболеваний, включая онкологические [7, 15]. Дальнейшее изучение полиморфизма белков, транспортирующих ИФР-1, позволит, очевидно, получить более детальные представления о регуляции многих анаболических процессов в организме человека.

Необходимо отметить, что синтез ИФРСБ-1 печенью и тканями изменяется обратно пропорционально уровню инсулина. У здоровых людей уровень ИФРСБ-1 высок натощак и снижается после приема пищи, у пациентов с СД 2 типа состояние ИР сопровождается компенсаторной ГИ, а повышение уровня ИФР-I в плазме может быть следствием стимулирующего влияния инсулина на синтез ИФР 1 в печени. Имеются исследования, где показана регуляторная роль ИФР в функции адипоцитов. Установлено, что именно ИФР, а не инсулин, является мощным регулятором клональной экспансии в преадипоцитах. [80]. ИФР-1 патогенетически связан с увеличением ИР в качестве фактора, увеличивающего объем жировой ткани, а также ИФР-1 сам по себе является маркером данного состояния, равно как ГИ и гиперлептинемии.

У пациентов с СД 2 типа и ожирением наблюдается резистентность мышечной ткани к ИФР-1: поглощение глюкозы мышечными клетками *in vitro* не усиливается в присутствии ИФР-1 [3, 36, 40]. В исследовании Federici M., Pozzio O. и соавт. показано, что низкая чувствительность к инсулину у пациентов с ожирением имела обратную корреляцию с уровнем ИФР-1 в плазме [8]. Кроме того, по сравнению с пациентами без ожирения у пациентов с ожирением регистрировалась повышенная экспрессия гибридных рецепторов, а также прямая зависимость уровня гибридных рецепторов от индекса массы тела и ГИ. Гибридные рецепторы, связываясь конкурентно с инсулином и одновременно с ИФР-I, препятствуют их связи с

собственными рецепторами и реализации их биологического действия в инсулинозависимых тканях, то есть способствуют прогрессированию инсулинорезистентности.

ИФР1Р – это тирозинкиназный рецептор на поверхности клетки, который связывается как с ИФР-I, так и с ИФР-II. При этом инициируется сигнал о клеточной пролиферации и выживании через внутриклеточную сеть. Frasca F. и соавт. (2007) утверждают, что рецепторы митогенактивируемой-тирозинкиназы играют ключевую роль в развитии и прогрессировании онкологического процесса у человека, так как наличие рецепторов к инсулину и тирозинкиназовых рецепторов к ИФР-1 и ИФР-2 в опухолевой клетке четко документировано [8, 12]. По мнению исследователей, ГИ и нарушения функции тирозинкиназового рецептора, обуславливающие развитие ИР, играют важнейшую роль в биологии рака у человека [32]. Протеинкиназы (ПК) – самое обширное белковое суперсемейство эукариот, насчитывающее, вероятно, до тысячи представителей. Большинство ПК – минорные клеточные белки, которые удается идентифицировать только молекулярнобиологическими методами. Однако экспериментально вызванная дисфункция той или иной ПК нередко ведет к фатальным последствиям для клеток. ПК регулируют клеточный цикл, дифференцировку, метаболические пути, участвуют в цепях передачи внутриклеточного сигнала, и аномальное протекание этих процессов может вызывать развитие программируемой смерти клетки – апоптоза. С апоптозом тесно связана селекция жизнеспособных клеток. Одним из регуляторов апоптоза является сигнальный каскад Shc/Ras. У млекопитающих имеется три изоформы Shc: p52Shc, p46Shc и p66Shc, которые отвечают за подавление апоптоза, рост клеток и регуляцию продолжительности жизни [67, 76]. Известно, что p52/p46Shc передают и усиливают сигнал от рецепторных тирозинкиназ к белкам Ras [67]. Ras представляют собой небольшие ГТФазы, которые участвуют в трансдукции сигналов от рецепторных тирозинкиназ к сигнальным путям клетки, отвечающим за метаболизм, пролиферацию, дифференциацию, апоптоз и выживание клеток. К таким путям относится сигнальный митоген – активируемый каскад ПК (МАРК), регулирующих передачу в клетку внеклеточных сигналов (ERK). Гиперактивация и трансформация генов семейства Ras является причиной развития трети злокачественных опухолей, которые сложно поддаются противораковой терапии [58].

В настоящее время активное внимание уделяется изучению протеинкиназ, входящих в митоген-активируемые каскады, через которые происходит передача сигнала от рецепторов ростовых факторов к факторам транскрипции и другим эффекторным клеточным белкам.

Клеточный цикл представляет собой сложную последовательность событий, предшествующих делению (митоз) или гибели клетки (апоптоз). Этот процесс включает в себя четыре следующие одна за другой фазы. Регуляция клеточного цикла и переход в каждую фазу осуществляются путем периодической активности последовательно сменяющих друг друга циклин-зависимых киназ (CDK) [91]. Эти ферменты активируются в присутствии соответствующей субъединицы – белка циклина. Для каждой CDK существует один или несколько циклинов, способных образовывать с ней комплексы. Уровень циклинов меняется в ходе клеточного цикла, в основном за счет контроля транскрипции. Таким образом, в каждой стадии клеточного цикла активен определенный комплекс циклин-CDK. После митоза цикл повторяется вновь.

В клетках эукариот, в ответ на воздействующий на клетку сигнал (факторы роста, гормоны, цитокины, стресс), могут запускаться системы передачи и усиления этого сигнала, работающие по каскадному принципу активации определенных белков в определенной последовательности [27, 91]. Этими белками обычно являются ПК, каскадно фосфорилирующие и активирующие друг друга. Поскольку в ответ на различные клеточные стимулы в клетках должна меняться экспрессия тех или иных генов, основными мишенями МАРК протеинкиназ являются транскрипционные факторы.

ИФР-1 является мощным стимулятором клеточного роста и пролиферации, влияющим на активность вышеуказанных транскрипционных факторов. Чем выше в организме уровень ИФР-1, тем человек активнее растёт и развивается, имеет более качественные показатели здоровья. Однако ИФР-1 блокирует фактор транскрипции генов FOXO (заставляет гены работать иначе). Белки подсемейства FOXO – эволюционно консервативные транскрипционные факторы, определяющие клеточный метаболизм и гомеостаз организма в целом. В благоприятных условиях существования активность FOXO в клетке подавлена сигнальным каскадом, запускаемым гормоном роста и ИФР-1. Однако в стрессовых условиях гены FOXO индуцируются и вызывают экспрессию генов клеточной защиты [40, 46, 85, 91]. Сверхактивация генов FOXO связана с увеличением продолжительности жизни и стрессоустойчивостью модельных животных [44, 46, 61, 85, 91]. Полиморфизмы в генах, кодирующих FOXO1a и FOXO3a у человека, также ассоциированы с долголетием [46]. Таким образом, блокирующее действие ИФР-1 на факторы транскрипции генов FOXO, приводит к дисрегуляции процессов поддержания клеточного гомеостаза, путем изменения передачи внутри- и межклеточных сигналов, накоплению клеток с поврежденными органеллами и эпигенетическими изменениями. Таким образом, опосредованное действие ИФР-1 через гены FOXO, заключается в

качественном и количественном изменении состава митохондрий, усилении интенсивности низкоградиентного воспалительного ответа, блокаде апоптоза (самоуничтожения раковых опухолей) и нарушению селекции жизнеспособных клеток, а также циркадных ритмов. Перераспределение энергетических ресурсов между процессами роста и самоподдержания клеточного деления может запустить либо отключить «программу онкопротекторного потенциала» [46, 78].

Снижение ИФР-1 до 105-120 нг/мл снижает риск смертности от рака в разы по данным исследования учёных из Института Медицины (г. Гетеборг, Швеция). Таким образом, сегодня высокий уровень ИФР-1 – маркер, который в будущем возможно будет принят на вооружение медицинским сообществом для диагностики риска развития возможной онкопатологии и ее предупреждения [62].

Результаты исследований показали, что на каждые 10 нг/мл увеличения ИФР-1, риск смертности от онкопатологии среди пациентов в возрасте 50-65 лет увеличивается на 9 % [43, 62].

Результаты этих исследований роли ИР в онкогенезе позволяют выявить основные моменты уместности борьбы с ожирением с точки зрения профилактики рака.

В целом, очевидно, что активация ПК, участвующих в МАРкиназных каскадах, может происходить самыми различными путями – через фосфорилирование, связывание со структурными белками, связывание с ГТФазами, а также через частичный протеолиз (отщепление структурного домена). Разнообразие участников этих каскадов и связей между ними обуславливает разнообразие клеточных реакций в ответ на различные воздействия, создает положительные и отрицательные обратные связи, а существующие в клетках большие мультиферментные белковые «скеффолды, позволяют сигнальным каскадам не пересекаться и однозначно определяют передачу сигнала в конкретной цепи: внеклеточный сигнал – рецептор – МАРК киназный каскад. Таким образом, даже при полном знании путей активации и эффекторов различных ПК необходимо наличие общей количественной модели их каскадов, чтобы клеточные ответы на те или иные стимулы могли бы быть спрогнозированы. Поэтому проблема изучения факторов риска развития неопластических процессов при ожирении, при метаболических изменениях остается актуальной.

Наиболее важное недавнее открытие в этой области – идентификация мутаций ARMC5 (Armado Repeat-Containing Protein 5), в 55 % случаев присутствующих при первичной двусторонней макронодулярной гиперплазии надпочечников [37]. Учёные из Центра биомедицинских систем при Университете Люксембурга сообщили, что мутации в гене ARMC5 способствуют росту доброкачественных

опухолей в надпочечниках и мозге. Впервые ген был назван супрессором опухоли. В 35-65 % случаев односторонних аденом надпочечников секреция кортизола возникает из-за мутаций протеинкиназы A (PRKACA). Эти мутации иногда встречаются в аденомах с низкой секрецией кортизола [37, 43, 62].

Мутации в гене B-RAF (V600E) обнаружены у 30-70 % пациентов с папиллярным раком щитовидной железы (РЩЖ). Установлено, что опухоли с этой мутацией чаще распространяются за пределы ЩЖ, метастазируют в лимфоузлы, чаще рецидивируют и меньше поглощают радиоид. Также описано, что B-RAF мутация может присутствовать в различных участках опухоли.

Нарушение пути PI3K связано со многими заболеваниями, среди которых наиболее распространенными и заслуживающими внимания являются резистентность к инсулину и различные виды рака. Путь PI3K является одним из наиболее часто dereguliruyemykh сигнальных путей при раке у человека. Поскольку он играет важную роль во многих биологических процессах, таких как выживание, пролиферация, миграция и дифференцировка клеток, его нарушение регуляции может привести к онкогенезу.

Сигнальный каскад фосфоинозитид – 3 – киназы (PI3K) регулирует рост, подвижность и выживаемость клеток. Активирующие мутации гена PI3K в основном присутствуют в клетках фолликулярного и анапластического рака. Тем не менее, амплификация PI3K встречается в 13 % фолликулярных аденом, 16 % папиллярного РЩЖ, 30 % фолликулярного РЩЖ и в 50 % анапластического РЩЖ.

Недавно при дифференцированном РЩЖ обнаружена гиперэкспрессия гена обратной транскриптазы теломеразы (TERT), которая играет значимую роль в иммортальности клеток. Также обнаружены соматические точковые мутации, которые повышают активность теломеразы. TERT мутации обнаружены в 11 % случаев при фолликулярном РЩЖ и в 16-40 % случаев папиллярного РЩЖ (зачастую ассоциированы с B-RAF мутациями). Гиперэкспрессии или мутации гена TERT коррелируют с более агрессивным течением опухолей, чем при наличии мутаций B-RAF. Эти пациенты имеют высокий риск рецидива заболевания.

К настоящему времени установлено, что инсулин и его физиологические посредники (в частности, ИФР) имеют выраженный промиотогенный эффект, который позволяет сегодня рассматривать патогенетическую связь между ожирением, ИР и онкологическими заболеваниями, как достоверно доказанную [40, 43, 44, 60]. По мнению ряда исследователей в стадии онкогенеза вовлечены механизмы, связанные с действием инсулина: пролиферация, неоангиогенез, патологическая гиперваскуляризация, что предопределяет доказанную роль ожирения и ИР в индукции

неопластических процессов у человека [15, 80]. Исторически нарушения углеводного обмена (СД 2 типа и ИР) давно привлекали внимание онкологов [20]. Лица, страдающие СД 2 типа, в большей степени, чем без него, подвержены развитию злокачественных опухолей [41, 89]. По статистике, более чем в 60 % случаев злокачественные новообразования выявляются после установления диагноза СД 2 типа [20, 41, 89]. По ряду данных, нарушенная толерантность к глюкозе более опасна, как фактор онкологического риска, чем манифестный СД 2 типа [68, 88]. Частота злокачественных новообразований у больных с СД 2 типа выше, чем при гестационном диабете; а у больных с гестационным диабетом она выше, чем при СД 1 типа [20, 68, 88]. Такая закономерность отражает патогенетическую связь неопластических процессов со степенью ГИ. Как подтвердило 5-летнее проспективное наблюдение, при одной и той же локализации карцином риск рецидивов и смерти повышен у больных с ГИ [15].

В ряде исследований показано, что в регуляции секреции ИФР-1 принимает участие лептин: при назначении лептиновой антисыворотки происходило снижение спонтанной секреции ИФР-1. Работами последних лет доказано, что метаболические нарушения у пациентов с СД 2 типа и абдоминальным ожирением характеризуются лептинорезистентностью, т. е. нечувствительностью рецепторов аркуатных ядер гипоталамуса, продуцирующих нейропептид Y, к анорексигенному действию лептина. Являясь сигналом о пищевом и энергетическом благополучии, лептин подготавливает организм к воспроизводству, воздействуя на гипоталамические центры, обеспечивающие половое развитие, рост и репродуктивную функцию. Утрата лептином способности оказывать биологическое действие сопровождается перееданием, ожирением, ГИ, увеличением уровня ИФР-1 на фоне прогрессирования ожирения. Повышенная секреция инсулина, лептина у пациентов ожирением вызывает увеличение уровня ИФР-1, стимулирующего усиленное деление клеток. Имеются результаты исследований, где показана роль лептина в инициации сигнального каскада, который приводит к активации ядерного фактора κB и индукции VEGF [26, 36]. Известно, что ядерный фактор κB и сосудистый эндотелиальный фактор роста являются двумя установленными маркерами повышенной агрессивности рака ЩЖ [2, 20], подчеркивает потенциальную актуальность этой связи между ожирением и поведением опухоли. Следовательно у лиц с ожирением, метаболическими нарушениями в условиях ГИ, ИР и гиперлептинемии, имеется повышенный риск развития неоплазий.

Важно учитывать также, что в патогенезе СД 2 типа гиперинсулинизм сопровождается гипергликемией, образованием конечных

продуктов гликирования и активных форм кислорода [43]. Активные формы кислорода способны повреждать цитоплазматические и митохондриальные мембраны, влиять на утрату теломер, снижать интенсивность репарации ДНК и в связи с этим – на снижение способности клеток к воспроизводству [28, 43]. Необходимо обратить внимание на нарушение процессов аутофагии при ожирении. Аутофагия – один из основных процессов утилизации клеточных структур, связанный с их доставкой в лизосомы, где происходит их деградация [65]. У мышей при сверхэкспрессии гена Atg5 наблюдается продление жизни, повышаются двигательная активность и чувствительность к инсулину [74]. Аутофагия имеет важное значение для поддержания клеточного гомеостаза, регуляция которого нарушается при многих метаболических расстройствах, включая ожирение и ИР, а также в процессе старения [74, 77].

В настоящее время существенную роль в патогенезе некоторых новообразований как в ткани ЩЖ, так и в ткани НП, отводят ростовым факторам. В отношении РЩЖ подчеркивается роль ИФР. Сам по себе ИФР-1 является мощным митогеном для многих клеток. Он может способствовать пролиферации, дифференцировке и апоптозу клеток, а также трансформации, инфильтрации и метастазированию опухолевых клеток, однако его роль в процессе злообразования в тканях ЩЖ и НП не определена. Вышеприведенные данные указывают на вероятность связи между риском возникновения новообразований и экспрессией генов, ассоциированных с продукцией инсулина и чувствительностью к нему периферических рецепторов (например, генов рецепторов лептина, фактора некроза опухоли, ИЛ-6 и т.д.). Но в случае РЩЖ только после 2000 года стали появляться более масштабные исследования с первыми убедительными доказательствами [72].

Механизмы ИР в онкогенезе РЩЖ только начинают изучаться, но патофизиологические эффекты ИР на процессы онкогенеза в ряде органов уже не вызывают сомнений [2, 16]. В настоящее время в современной литературе представлены единичные данные о наличии двух неопластических процессов в ткани ЩЖ и НП у пациентов с ИР и компенсаторной ГИ что обуславливает актуальность изучения этой проблемы [50]. Основными факторами, стимулирующими рост клеток ЩЖ и НП, являются тропные гормоны: тиреотропный (ТТГ) и АКТГ, которые, как известно, стимулируют как пролиферацию, так и функцию соответствующих клеток-мишеней. Кроме того, система инсулин / ИФР благодаря своим митогенным эффектам, стимулирует рост этих эндокринных клеток. Процесс формирования неоплазии, очевидно, возникает из-за внутренней гетерогенности клеток эндокринных органов в ответ на различные

факторы, стимулирующие их рост, в частности на ИФР [50, 57, 64, 68].

Следует упомянуть о результатах исследования, проведенного Саманик и соавт. (2004). Была обследована большая группа ветеранов-мужчин в США (3 668 486 белых и 832 214 чернокожих) с ожирением и оценен риск развития у них различных видов рака в течение 30 лет. Основная цель авторов состояла в том, чтобы выявить различия в риске возникновения рака между белыми и черными субъектами, авторы сообщили, что и у белых, и у чернокожих мужчин был более высокий риск развития рака ЩЖ (ОР = 1,4; 95 % ДИ = 1,09-1,81 и ОР = 1,92; 95 % ДИ = 1,09-3,4 соответственно) [78]. Существует несколько исследований, связывающих ГИ и риск и/или агрессивность рака прямой кишки, поджелудочной железы, печени, пищевода, молочной железы и эндометрия [42, 52, 75, 94]. Повышение риска злообразования в ткани ЩЖ прямопропорционально связано с наличием ИР [76]. В исследовании, проведенном Rezzonico и коллегами были изучены параметры у 111 женщин с узловой патологией ЩЖ без нарушения функции, разделенных на четыре группы: G1, пациенты с ИР и ожирением; G2, женщины с ожирением без ИР; G3 - субъекты с нормальным весом без ИР; и G4 – женщины с нормальным весом без ИР. Субъекты с ИР (G1 и G3) имели более высокую частоту узловых образований в ткани ЩЖ (50 и 61% соответственно) по сравнению с членами групп G2 и G4 (23,8 и 16,1% соответственно). Кроме того, около 30 % субъектов в G1 и G3 имели больший диаметр очаговых изменений (> 1 см), тогда как только 5 и 7 % субъектов в G2 и G4 имели подобные морфологические изменения [76, 94]. Rezzonico et al предположили, что ИР может быть важным фактором риска для дифференцированного РЩЖ [76]. Не только аргентинская группа сообщила о связи ИР с неопластическими процессами в ткани ЩЖ, но и другие исследования в турецкой и итальянской популяциях также показали, что узловые образования в ткани ЩЖ могут быть связаны с более высоким значением индекса HOMA-IR и MC [47, 48, 94]. Реццонико и соавт. (2011) Таким образом, эти и еще ряд менее изученных метаболических эффектов инсулина на анатомо-функциональное состояние ткани ЩЖ и НП делают его весьма привлекательным и перспективным объектом исследований не только в эндокринологии, но и в онкологии [76].

Tanaka S. и соавт. (2011) выявили, что ИФР-1 и ИР инициируют фосфорилирование тирозина в рецепторах инсулина: этот механизм может быть компенсаторным при защите клеток от апоптоза, но может присутствовать при любой карциноме, в том числе, и при РЩЖ [83]. В результате этого происходят злокачественные изменения протоонкогенов и генов супрессоров, что ведёт к нарушению их структуры, и как следствие развитию опухоли. Остаются практически неизученными клинические ассоциации

компонентов ИФР-системы при неопластических процессах в ткани ЩЖ и НП (связь с основными клиничко-морфологическими параметрами, особенностями обменно-эндокринных нарушений, в том числе и при СД 2 типа), отсутствуют данные о взаимосвязи рецепторного статуса новообразования с уровнем ИФР, ИФРСБ.

В 2010 году в США проведено исследование связи ИМТ и физической активности с РЩЖ в когорте из 484 326 мужчин и женщин в США, с 1995 по 1996 год. Результаты этого исследования подтверждают неблагоприятное влияние ожирения на риск развития РЩЖ. [45].

Belfiore A. и соавт. (2011) показали, что повышенная экспрессия инсулиновых рецепторов в опухолевой ткани может объяснять их повышенную чувствительность к ГИ. Более того, изоформа А инсулиновых рецепторов вместе с аутокринной продукцией лиганда ИФР-2 является важным фактором роста как нормальных, так и опухолевых клеток [48]. Ряд исследований указывают на роль генетических изменений в адренкортикальном онкогенезе, который представляет собой многоэтапный процесс повышения сверхэкспрессии ИФР-2 для роста моноклональных поражений, таких как крупные аденомы и карциномы НП [44, 48]. Хотя эти изменения довольно редки при гиперплазии и небольших аденомах, в некоторых случаях они могут коррелировать с развитием доброкачественных опухолей надпочечников. Моноклональная экспансия является наиболее важной генетической особенностью, которая отличает адренкортикальные аденомы от гиперплазии, являющаяся поликлональным процессом, указывающим на то, что генетические изменения в определенных локусах генома необходимы для онкогенеза надпочечников [9, 17]. Существует также доказательство связи ИР/ГИ с образованием адренкортикальных опухолей НП. Эти данные получены из исследований «случай-контроль» и подтверждаются данными, полученными *in vitro*. Таким образом, все большее число результатов недавних исследований свидетельствует, что ИР, оцениваемая по индексу НОМА IR, и другие метаболические изменения, включая центральное ожирение, дислипидемию, наличие СД 2 типа, артериальную гипертензию ассоциируются с более высокой распространенностью функционально неактивных образований в НП, по сравнению со здоровыми субъектами соответствующего возраста [9, 17, 37, 43, 64, 71, 87]. Кроме того, сообщалось о корреляции между размером неоплазий в ткани НП и проявлениями ИР [41, 64].

Новейшие исследования показали, что управление ИР и канцерогенными эффектами инсулина и его физиологических посредников (в частности, ИФР), является перспективным направлением противораковой терапии и профилактики рака человека в современных неблагоприятных условиях. Несколько

взаимодействующих метаболических и гормональных путей лежат в основе ассоциации между ожирением, ИР и неопластическим процессом, при этом ИР играет центральную роль [40, 88]. Связь между метаболическим перепрограммированием опухолевых клеток и сигнальными каскадами – ключевая точка в понимании процессов, связанных с опухолевой трансформацией. Такие метаболические изменения позволяют опухолевым клеткам преодолевать их зависимость от наличия и действия ростовых факторов посредством повышения захвата нутриентов и изменения специфических метаболических путей, способствующих росту и выживанию клеток. Жировая ткань является активным эндокринным органом, который продуцирует свободные жирные кислоты, ИЛ-6, ингибитор активатора плазминогена-1, адипонектин, лептин и фактор некроза опухоли- α . Каждый из этих факторов может играть этиологическую роль в злокачественной трансформации или прогрессии рака.

Глобальная эпидемия ожирения усугубляет любую предрасположенность к онкопатологии из-за изменений в гормональных сигналах и факторах роста. Ожирение и МС стимулируют воспалительную среду, нарушая гомеостаз тканей [66]. Жировая ткань участвует во многих жизненно важных процессах, включая чувствительность к инсулину, ангиогенез, регуляцию энергетического баланса, активацию системы комплемента и генерацию низкоградиентного воспаления [86]. Известно, что воспалительная среда способствует реализации канцерогенеза. Хотя эти процессы имеют свои собственные молекулярные пути реализации, они вовлекают те же молекулы, через которые ожирение и жировая ткань могут выполнять свою роль в канцерогенезе, не только влияя на MAPK и PI3K или даже на пути инсулина, но также вызывая местные воспалительные реакции, которые могут привести к развитию неопластических процессов. Таким образом, в настоящее время является актуальным изучение проблемы механизмов развития неопластических процессов в тканях ЩЖ и НП у лиц с метаболическими нарушениями среди украинской популяции.

Список литературы

1. Аметов А. С., Тertychna E. A., Литвиненко В. М. Ожирение. Современный взгляд на патогенез и терапию. Том 1. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2019. 384 с.
2. Мутации в протонкогене *ret*: роль в патогенезе медуллярного рака щитовидной железы и возможности доклинической диагностики заболевания / Ф. А. Амосенко, В. Ж. Бржезовский, Л. Н. Любченко и др. VII Российская онкологическая конференция: материалы VII регион. науч.-практ. конф., г. Москва, 25-27 ноября 2003 г. Москва, 2003. С. 114-115.

3. Асадчикова О. Н. Рак эндометрия у больных с метаболическим синдромом: особенности системы инсулиноподобных факторов роста: автореф. дис... канд. мед. наук: 14.01.12. Томск, 2013. 116 с.
4. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению дифференцированного рака щитовидной железы у взрослых. Проект. Редакция 2016 г. / Д. Г. Бельцевич, В. Э. Ванушко, Г. А. Мельниченко, А. М. Мудунов, П. О. Румянцев, И. В. Слепцов. Эндокринная хирургия. 2015. Т. 9, № 3. С. 7-17. DOI: 10.14341/serg20153714.
5. Буркутбаева М. М., Роженцева А. В. Эндокринные дизрапторы: возможные причины взаимосвязи субклинического гипотиреоза и гиперлептинемии. Альманах молодой науки. 2013. № 4. С. 3-5.
6. Веселовская Н. Г., Чумакова Г. А., Козаренко А. А., Бокслер М. И. Адипокины как корригируемые факторы риска сердечнососудистых заболеваний. Российский кардиологический журнал. 2010. № 6. С. 88-93.
7. Волеводз Н. Н., Тощевикова А. К. СТГ и ИФР-1 при сахарном диабете: роль в патогенезе микрососудистых осложнений. Сахарный диабет. 2000. № 1. С. 53-59. DOI: <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5747>.
8. Геннадиник А. Г. Роль инсулиноподобного фактора роста-1 в метаболизме, регуляции и клеточного обновления в процессах старения. Ожирение и метаболизм. 2010. № 2. С. 10-15.
9. Григорян К. Тактика обследования и ведения больных с инциденталомиями надпочечников: дис... канд. мед. наук: 14.03.10. Санкт-Петербург, 2017. 184 с.
10. Диагностика и лечение (много) узлового зоба у взрослых: клинические рекомендации. Москва, 2016. 9 с.
11. Дубоссарская З. М. Проблема лептинемии в гинекологической эндокринологии. Здоровье женщины. 2015. №9. С. 89-92.
12. Журавлева Л. В., Огнева Е. В. Инсулиноподобный фактор роста-1, цитолиз и холестаз у больных неалкогольной жировой болезнью печени и при ее сочетании с сахарным диабетом 2-го типа. Клиницист. 2013. № 3-4. С. 10-15.
13. Ковалева Ю. В. Гормоны жировой ткани и их роль в формировании гормонального статуса и патогенезе метаболических нарушений у женщин. Артериальная гипертензия. 2015. № 4. С. 356-370.
14. Кононенко И. Б., Снеговой А. В., Сельчук В. Ю. Ингибиторы циклинзависимых киназ: эффективность и безопасность. Медицинский совет. 2019. № 10: С. 42-55. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-10-42-55>.
15. Кравчун Н. А. Инсулинорезистентность и канцерогенез. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2010. № 5. С. 55-59.
16. Куликов В. А. Сигнальные каскады, онкогены, гены-онкосупрессоры и метаболизм раковой клетки. Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2014. Т. 13, № 5. С. 6-15.
17. Мазурина Н. В., Ершова Е. В., Трошина Е. А., Сеньюшкина Е. С., Тюльпаков А. Н., Иоутси В. А. Жировая ткань и функция надпочечников: механизмы взаимного влияния. Медицинский совет. 2019. № 4. С. 117-155. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-4-70-77>.
18. Макишева Р. Т. Пути защиты организма от повреждения клеток при сахарном диабете. Вестник новых медицинских технологий. Электронный журнал. 2016. № 1. С. 144. DOI: 10.12737/18569.
19. Мангилева Т. А. Гормон роста и инсулиноподобный фактор роста у взрослых пациентов с артериальной гипертензией. Российский кардиологический журнал. 2015. № 4 (120). С. 43-48. DOI: <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-04-43-48>.
20. Мисникова И. В. Сахарный диабет и рак. Русский медицинский журнал. 2016. № 20. С. 1346-1350. https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Saharnyy_diabet_i_rak.
21. Москалев А. А., Прошкина Е. Н., Белый А. А., Соловьев И. А. Генетика старения и долголетия. Вавиловский журнал генетики и селекции. 2016. Т. 4, № 20. С. 426-440. DOI: <https://doi.org/10.18699/VJ16.171>.
22. Мотовилин О. Г., Суркова Е. В., Майоров А. Ю., Мельникова О. Г., Кокшарова Е. О., Федорова Е. А., Андреева С. И. Инсулинорезистентность и ожирение: ассоциации с личностными характеристиками и факторами образа жизни. Проблемы эндокринологии. 2015. № 6. С. 23-30.
23. Мурашко Р. А., Шатохина А. С., Стукань А. И., Дулина Е. В. Дифференцированный рак щитовидной железы: гистологические особенности, молекулярные аспекты и возможности таргетной терапии. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2017. № 4-2. С. 350-353. <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=11470>.
24. Панков Ю. А. Лептин и его медиаторы в регуляции жирового обмена. Ожирение и метаболизм. 2010. № 2. С. 3-9.
25. Петунина Н. А., Альтшулер Н. Э., Ракова Н. Г., Трухина Л. В. Гормоны жировой ткани и функциональная активность щитовидной железы. Ожирение и метаболизм. 2010. № 4. С. 8-12.
26. Пивоваров А. В. Взаимосвязь инсулиноподобного фактора роста – 1 и показателей углеводного обмена у больных с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа. Медицина и фармация. 2017. Т. 3, № 1. С. 8-14. <http://trmedicine.ru/journal/article/993>.
27. Потехина Е. С., Митоген-активируемые протеинкиназные каскады и участие в них Ste20-подобных протеинкиназ. Успехи биологической химии. 2002. № 42. С. 235-256.

<https://www.fbras.ru/wp-content/uploads/2017/10/potekhina-l.pdf>

28. Расин М. С. Хроническое воспаление и инсулинорезистентность в патогенезе доброкачественной гиперплазии предстательной железы (обзор литературы). Экспериментальная и клиническая урология. 2016. №1. С. 52-56. DOI: <https://ecuro.ru/article/khronicheskoe-vospalenie-i-insulinorezistentnost-v-patogeneze-dobrokachestvennoi-giperplazii>.

29. Станоевич И. В., Кудрина Е. А., Жолобова М. Н., Масякина А. В., Ковалева А. М. Ожирение и обменные нарушения как фактор риска гиперплазии эндометрия, миомы матки и аденомиоза. Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. 2016. №3. С. 10-15. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2016-3-3-149-155>.

30. Таранушенко Т. Е., Ооржак У. С., Салмина А. Б., Киселева Н. Г. Нарушения углеводного обмена и инсулинорезистентность при ожирении у детей. Поликлиника. 2017. № 1(2). С. 37-45.

31. Титов В. Н. Жировая клетка. Висцеральная жировая ткань, действие гуморального медиатора лептина аутокринно и в паракринных сообществах клеток. два филогенетически, функционально и регуляторно разных пула жировой ткани in vivo. Клиническая лабораторная диагностика. 2005. № 8. С. 4-13.

32. Тюзиков И. А. Инсулинорезистентность как системный фактор патогенеза заболеваний почек. Сахарный диабет. 2014. № 1. С. 47-56.

33. Тюзиков И. А., Калинин С. Ю., Ворслов Л. О., Греков Е. А. Роль инсулинорезистентности в патогенезе заболеваний почек (литературный обзор). Экспериментальная и клиническая урология. 2012. № 4. С. 23-28.

34. Черепенко Е. И. Молекулярные защитные механизмы клетки и фармакотерапия. Киев: Наукова думка, 2012. 264 с.

35. Чернышова А. Л., Коломиец Л. А., Юнусов а Н. В., Шаншавили Е. В. Особенности гормонально-энергетического обмена у больных с гиперпластическими процессами и раком эндометрия на фоне метаболического синдрома. Сибирский онкологический журнал. 2009. Т. 3, № 33. С. 50-56. <https://www.siboncoj.ru/jour/article/view/100>.

36. Черняков А. В. Дефицит инсулиноподобного фактора роста-1 и метаболический синдром. Актуальная эндокринология. Москва, 2016. [Электронный ресурс]. DOI: <http://actendocrinology.ru/archives/4450>.

37. Чжен Т. Р., Киселёва Т. П., Торосян М. Р. Инциденталом надпочечников: ведение пациентов с функционально автономным синтезом кортизола. Казанский медицинский журнал. 2019. Т. 100, № 2. С. 277-287. DOI: 10.17816/KMJ2019-277.

38. Чумаков П. М., Белок p53 и его универсальные функции в многоклеточном организме. Успехи биологической химии.

2007. № 4. С. 3-47.

<https://www.fbras.ru/wp-content/uploads/2017/10/Chumakov.pdf>.

39. Шишкин С. С., Лисицкая К. В., Крахмалева И. Н. Биохимический полиморфизм белков системы гормона роста и его проявления в клетках предстательной железы человека. Успехи биологической химии. 2010. Т. 50. С. 70-77. <https://www.fbras.ru/wp-content/uploads/2017/10/Shishkin-l.pdf>.

40. Altas Ayfer, Kuzu Fatih, Arpacı Dilek, Unal Mustafa 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. International Journal of Endocrinology. 2017. Vol. 2017. P. 60-67. DOI: <https://doi.org/10.1155/2017/3145234>.

41. Altieri B., Tirabassi G. et al. Adrenocortical tumors and insulin resistance: What is the first step? Int. J. Cancer. 2016. Vol. 138. P. 2785-2794. DOI: 10.1002/ijc.29950

42. Ambrosini G., Nath A.K., Sierra-Honigsmann M.R. Transcriptional activation of the human leptin gene in response to hypoxia. Involvement of hypoxia-inducible factor 1. Journal of Biological Chemistry. 2002. Vol. 277. P. 34601-34609. DOI: 10.1074/jbc.M205172200.

43. Angelousi A., Kyriakopoulos G., Nasiri-A. N., Karageorgou M., Kassi E. The role of epithelial growth factors and insulin growth factors in the adrenal neoplasms. Ann Transl Med. Vol. 6, No 12. P. 2947-2956. DOI: 10.21037/atm.2018.05.52.

44. Anisimov V. N., Bartke A. The key role of growth hormone-insulin-IGF-1 signaling in aging and cancer. Critical Reviews in Oncology. Hematology. 2013.

Vol. 87, No. 3. P. 201-223. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2013.01.005.

45. Antonio Di C. Obesity and Thyroid Cancer: Is Leptin the (Only) Link? Endocrinology. 2013. Vol. 154, No. 8. P. 2567-2569. DOI: <https://doi.org/10.1210/en.2013-1567>.

46. Argon Y., Gidalevitz T. Candidate genes that affect aging through protein homeostasis. Advances in Experimental Medicine and Biology. 2015. Vol. 847. P. 45-72. DOI: 10.1007/978-1-4939-2404-2_2.

47. Ayturk S., Gursoy A., Kut A., Anil C., Nar A., Tutuncu N. B. Metabolic syndrome and its components are associated with increased thyroid volume and nodule prevalence in a mild-to-moderate iodine-deficient area. European Journal of Endocrinology. 2009. Vol. 161, No 4. P. 599-605. DOI: 10.1530/EJE-09-0410.

48. Belfiore A., Malaguarnera R. The insulin and IGF-I pathway in endocrine glands carcinogenesis. Endocrine-Related Cancer. 2011. Vol. 18, No 4. P. 125-147. DOI: 10.1530/ERC-11-0074.

49. Bertoli C., Skotheim J., Robertus A. M. de Bruin. Control of cell cycle transcription during G1 and S phases. Nature Reviews Molecular Cell Biology. 2013. № 14(8). P. 518-528. DOI: 10.1038/nrm3629.

50. Bonnefond S., Davies T. Thyroid Cancer – Risks and Causes.

- Oncology & Hematology Review. 2014. Vol. 10, No 2. P. 144-151. DOI: <https://doi.org/10.17925/OHR.2014.10.2.144>.
51. Celano M., Maggisano V. et al. Expression of Leptin Receptor and Effects of Leptin on Papillary Thyroid Carcinoma Cells. *International Journal of Endocrinology*. 2019. Vol. 2019. P. 1687-8337. DOI: <https://doi.org/10.1155/2019/5031696>.
52. Claffey K. P., Wilkison W. O. Vascular endothelial growth factor. Regulation by cell differentiation and activated second messenger pathways. *Journal of Biological Chemistry*. 1992. Vol. 267. P. 16317-16322. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9680A605527>.
53. Demontis F., Perrimon N. FOXO/4E-BP signaling in Drosophila muscles regulates organism-wide proteostasis during aging. *Cell*. 2010. Vol. 143, No 5. P. 813-825. DOI: [10.1016/j.cell.2010.10.007](https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.10.007).
54. Du Z., Lovly C. M. Mechanisms of receptor tyrosine kinase activation in cancer. *Molecular Cancer*. 2018. Vol. 17, No 58. P. 1476-4598. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12943-018-0782-4>.
55. Du X., Liu Y., Zhao C. et al. Changes of serum 25(OH) D3 and IGF-1 levels in patients with thyroid nodules. *BMC Endocr Disord*. 2019. Vol. 19, No 48. P. 220-228. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12902-019-0376-1>.
56. Geer E. B., Islam J., Buettner C. Mechanisms of glucocorticoid-induced insulin resistance. *Endocrinology and Metabolism Clinics*. 2014. Vol. 1, No 3. P. 75-102. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2013.10.005>.
57. Gharib H., Papini E. Thyroid nodules: clinical importance, assessment, and treatment. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2007. No 3.P. 707-735. DOI: [10.1016/j.ecl.2007.04.009](https://doi.org/10.1016/j.ecl.2007.04.009).
58. Goitre L., De Luca E., Braggion S., Trapani E., Guglielmo M., Biasi F., Forni M., Moglia A., Tralbalzini L., Retta S.F. KRIT1 loss of function causes a ROS-dependent upregulation of c-Jun. *Free Radic Biol Med*. 2014. No 68. P. 134-147. DOI: [10.1016/j.freeradbiomed.2013.11.020](https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2013.11.020).
59. Grandér D., Kharaziha P., Laane E., Pokrovskaja K., Panaretakis T. Autophagy as the main means of cytotoxicity by glucocorticoids in hematological malignancies. *Autophagy*. Croatia, 2009. P. 1198-1200. DOI: <http://doi.org/dkqzfg>.
60. Hennige A.M., Stefan N., Kapp K., Lehmann R., Weigert C., Beck A., Moeschel K., Mushack J., Schleicher E., Häring H. U. Leptin down-regulates insulin action through phosphorylation of serine-318 in insulin receptor substrate. *The FASEB Journal*. 2006. Vol. 4, No 3. P. 1206-1208. DOI: [10.1096/fj.05-4635fje](https://doi.org/10.1096/fj.05-4635fje).
61. Iglesias-Osma, Carmen M., Enrique B., Carretero-Hernandez M. et al. The influence of the lack of insulin receptor substrate 2 (IRS2) on the thyroid gland. *Scientific reports*. 2019. Vol. 5673, No9. P. 1-10. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-42198-7>.
62. Junnila R. K., List E. O., Berryman D. E., Murrey J. W., Kopchick J. J. The GH/IGF-1 axis in ageing and longevity. *Nature Reviews Endocrinology*. 2013. No 9(6). P. 366-376. DOI: [10.1038/nrendo.2013.67](https://doi.org/10.1038/nrendo.2013.67).
63. Karyn J. C., Betty A. M., Jaroslaw S., Jack F. Y., Ira D. G., Fred S. Insulin Resistance Induced by Hyperinsulinemia Coincides with a Persistent Alteration at the Insulin Receptor Tyrosine Kinase Domain. *PLoS One*. 2014. Vol. 9, No 9. P. 100-112. DOI: [10.1371/journal.pone.0108693](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0108693).
64. Kloos R. T., Gross M. D., Francis I. R., Korobkin M., Shapiro B. Incidentally discovered adrenal masses. *Endocrine Reviews*. 1995. No 4. P. 460-484. DOI: [10.1210/edrv-16-4-460](https://doi.org/10.1210/edrv-16-4-460).
65. Kourtis N., Tavernarakis N. Cellular stress response pathways and ageing: intricate molecular relationships. *The EMBO Journal*. 2011. Vol. 17, No 13. P. 2520-2531. DOI: [10.1038/emboj.2011.162](https://doi.org/10.1038/emboj.2011.162).
66. Leitzmann M.F., Brenner A., Moore S.C., Koebnick C., Park Y., Hollenbeck A., Schatzkin A., Ron E. Prospective study of body mass index, physical activity and thyroid cancer. *International Journal of Cancer*. 2010. Vol. 126, No 12. P. 60-67. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.24913>.
67. Luzi L., Confalonieri S., Di Fiore P. P., Pelicci P. G. Evolution of Shc functions from nematode to human. *Current Opinion in Genetics*. Vol. 6, No 2000. P. 668-674. DOI: [10.1016/s0959-437x\(00\)00146-5](https://doi.org/10.1016/s0959-437x(00)00146-5).
68. Malaguarnera R., Vella V. et al. Insulin Resistance: Any Role in the Changing Epidemiology of Thyroid Cancer? *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017. Vol. 314, No 8. P. 222-231. DOI: [10.3389/fendo.2017.00314](https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00314).
69. Marrero M. B., Fulton D., Stepp D., Sternh D. M. Angiotensin II-Induced Insulin Resistance and Protein Tyrosine Phosphatases. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2004. No 4. P. 221-231. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000140059.04717>.
70. Marcello M. A., Cunha L. L., Batista F. A., Ward L. S. Obesity and thyroid cancer. *Journal of Endocrinology*. 2014. Vol. 21, No 5. P. 255-271. DOI: <https://doi.org/10.1530/ERC-14-0070>.
71. Muscogiuri G., Cristina De Martino M., Rosaria N. M., Pivonello C., Simeoli Chiara et al. Adrenal Mass: Insight Into Pathogenesis and a Common Link With Insulin Resistance. *Endocrinology*. 2017. Vol. 158, No 6. P. 1527-1532. DOI: <https://doi.org/10.1210/en.2016-1804>.
72. Pappa T., Alevizaki M. Obesity and thyroid cancer: a clinical update. *Thyroid*. 2014. Vol. 24, No 2. P. 190-199. DOI: [10.1089/thy.2013.0232](https://doi.org/10.1089/thy.2013.0232).
73. Pazaitou-Panayiotou K., Polyzos S.A., Mantzoros C.S. Obesity and thyroid cancer: epidemiologic associations and underlying mechanisms. *Obesity Reviews*. 2013. Vol. 1006, No 22. P. 120-131. DOI: [10.1111/obr.12070](https://doi.org/10.1111/obr.12070).
74. Pyo J. O., Yoo S. M., Ahn H.H., Nah J., Hong S. H., Kam T. I., Jung S., Jung Y. K. Overexpression of Atg5 in mice activates autophagy and extends lifespan. *Nature Communications*. 2013. No 4. P. 2294-2300. DOI: [10.1038/ncomms3300](https://doi.org/10.1038/ncomms3300).

75. Reaves D. K., Ginsburg E. I., Bang J. J., Fleming J. M. Persistent organic pollutants and obesity: are they potential mechanisms for breast cancer promotion? *Endocr Relat Cancer*. 2015. No 22(2). P. 69-86. DOI: 10.1530/ERC-14-0411.
76. Rezzonico F., Smits T. H., Montesinos E., Frey J. E., Duffy B. Genotypic comparison of *Pantoea agglomerans* plant and clinical strains. *BMC Microbiology*. 2009. No 9. P. 199-204. DOI: 10.1186/1471-2180-9-204.
77. Rubinsztein D.C., Mariño G., Kroemer G. Autophagy and aging. *Cell*. 2011 Vol. 146, No 5. P. 682–695. DOI: 10.1016/j.cell.2011.07.030.
78. Samanic C., Gridley G., Chow W. H., Lubin J., Hoover R. N., Fraumeni J. F. Jr. Obesity and cancer risk among white and black United States veterans. *Cancer Causes Control*. 2004. No 15. P. 35-43.
79. Sharon M. F. Obesity: Risk factors, complications, and strategies for sustainable long-term weight management. WHO Academy. Campus, 2019. [Электронный ресурс]. DOI: 10.1002/2327-6924.12510
80. Siddals K. W., Westwood M. N., Gibson J. M. IGF-binding protein-1 inhibits IGF effects on adipocyte function: implications for insulin-like actions at the adipocyte. *Journal of Endocrinology*. 2002. Vol. 174. P. 289-297. DOI: <https://doi.org/10.1677/joe.0.1740289>.
81. Svensson J., Carlzon D., Petzold M., Karlsson M.K., Ljunggren Ö., Tivesten A., Mellström D., Ohlsson C. Both low and high serum IGF-I levels associate with cancer mortality in older men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012. Vol. 97, No 12. P. 4623–4630. DOI: 10.1210/jc.2012-2329.
82. Tan Y., Iimura K., Sato T., Ura K., and Takagi Y. Mcp1 and Mcp2, two novel proteins involved in mitochondrial lipid homeostasis. *Journal of Cell Science*. 2013. Vol. 126, No 16. P. 3563-74 DOI: <https://www.yeastgenome.org/reference/S000154789>
83. Tanaka S., Nakato R., Katou Y., Shirahige K., Araki H. Origin association of Sld3, Sld7, and Cdc45 proteins is a key step for determination of origin-firing timing. *Current Biology*. 2011. Vol. 21, No 24. P. 2044–2055. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cub.2011.11.038>
84. Terzolo M., Pia A., Reimondo G. Subclinical Cushing's syndrome: definition and management. *Clinical Endocrinology*. 2012. No 1. P. 12–18. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2011.04253.
85. Tran H., Brunet A., Grenier J.M., Datta S.R., Fornace A.J. Jr., DiStefano P.S., Chiang L.W., Greenberg M.E. DNA repair pathway stimulated by the forkhead transcription factor FOXO3a through the Gadd45 protein. *Science*. 2002. Vol. 296, No 5567. P. 530–534. DOI: 10.1126/science.1068712
86. Trayhurn P., Wood I.S. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *British Journal of Nutrition*. 2004. No 3. P. 347-355. DOI: <https://doi.org/10.1079/BJN20041213>.
87. Agathocles T. The Role of Insulin Resistance/Hyperinsulinism on the Rising Trend of Thyroid and Adrenal Nodular Disease in the Current Environment. *J. Clin. Med*. 2018. Vol. 7, No 3. P. 369-376. DOI: <https://10.3390/jcm7030037>.
88. Vella V. I., Malaguarnera R. S. The Emerging Role of Insulin Receptor Isoforms in Thyroid Cancer: Clinical Implications and New Perspectives. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018. Vol. 30, No 19. P. 200-218. DOI: 10.3390/ijms19123814.
89. Vigneri P., Frasca F., Sciacca L., Pandini G., Vigneri R. Diabetes and cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2009. Vol. 16, No 4. P. 1103-1123. DOI: 10.1677/ERC-09-0087.
90. Vitale Giovanni, Pellegrino Giuseppe, Vollery Maria et al. Роль системы IGF-1 в модуляции долголетия: противоречия и новое понимание с точки зрения столетних долгожителей. Науч. поп. Москва, 2019. [Электронный ресурс]. DOI: <https://habr.com/ru/post/446278>.
91. Wlodkowic D., Telford W., Skommer J., Darzynkiewicz Z. Apoptosis and beyond: cytometry in studies of programmed cell death. *Methods in Cell Biology*. 2011. No 103. P. 55-98. DOI: <https://10.1016/B978-0-12-385493-3.00004-8>.
92. Yan Y., Hu F., Wu W., Ma R., Huang H. Expression characteristics of proteins of IGF-IR, p-Akt, and survivin in papillary thyroid carcinoma patients with type 2 diabetes mellitus. *Scientific reports*. 2017. Vol. 96, No 12. P. 2045-2322. DOI: 10.1097/md.00000000000006393.
93. Zafon C., Obiols G., Mesa J. Second primary cancer in patients with papillary thyroid carcinoma. *Anticancer Research*. 2013. Vol. 33, № 1. P. 337-340. DOI: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23267166>.
94. Zhang X., Zhang G., Zhang H. et al. Hypothalamic IKKbeta/NF-kappaB and ER stress link overnutrition to energy imbalance and obesity. *Cell*. 2008. Vol. 135. P. 61-73.