РЕЦЕПЦИЯ СТЕРОИДНЫХ ГОРМОНОВ В НОРМАЛЬНОЙ И ОПУХОЛЕВОЙ ТКАНЯХ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Е.В. Цырлина, А.А. Порозова

ФГУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова Росмедтехнологий», г. Санкт-Петербург
(директор чл.-корр. РАМН, проф. В.Ф. Семиглазов)

Steroid Hormones Reception in Normal and Tumorous Thyroid Tissues

E.V. Zyrkina, A.A. Porosova

Petrov Scientific Research Institute of Oncology, St.-Petersburg

Рак щитовидной железы (РЩЖ), несмотря на то что обычно его не относят к опухолям, зависящим от действия половых гормонов, проявляет определенную связь с состоянием репродуктивной системы. Если нет влияния таких факторов, как выраженный дефицит йода [7] и облучение, при воздействии которых частота РЩЖ при узловом зобе примерно одинакова среди женского и мужского населения [21], заболеваемость среди женщин в 2,5 раза превышает таковую у мужчин [5, 6]. У женщин распространенность РЩЖ начинает возрастать в период пубертата и остается на сходном уровне до менопаузы, когда она начинает постепенно снижаться [22]. Есть наблюдения об увеличении частоты РЩЖ на фоне приема контрацептивов [40].

Эстрогены и рак щитовидной железы

Зависимость РЩЖ от влияния половых гормонов, и в частности эстрогенов [3], получила подтверждение в экспериментальных исследованиях. Введение эстрадиолбензоата овариэктомированным крысам вызывало увеличение размеров щитовидной железы (ЩЖ), а также увеличение числа животных с фолликулярной гиперплазией, аденомами и аденокарциномами [54] и оказывало промоторный эффект в ЩЖ при применении канцерогена N-бис(2-гидроксипропил) нитрозамина [51, 57]. Имеются данные и в отношении синтетических стильбеновых эстрогенов. Так, диэтилстильбэстрол приводил к появлению опухолей ЩЖ у мышей линии C57BL/6 [26].

В модификации генетического аппарата клетки и генезе злокачественных опухолей большое значение придается гидроксильным метаболитам

эстрогенных гормонов. Проллиферативные процессы в ЩЖ сочетались с увеличением экскреции 16- α -гидроксиэстронона, стимулирующего пролиферацию, по сравнению с 2-гидроксиэстроном, обладающим антипролиферативной активностью [16, 35]. Это наблюдение представляется очень важным, так как роль гидроксильрованных метаболитов эстрогенов в канцерогенезе показана и в отношении рака молочной железы (РМЖ) [1, 2, 56], где 2-гидроксиэстронон и 16-гидроксиэстронон рассматриваются как факторы, участвующие в возможном гормониндуцированном повреждении ДНК, что может играть роль в процессе канцерогенеза [32, 58].

Связь между патологией ЩЖ и уровнем эстрогенных гормонов в сыворотке четко не прослеживается [19, 49]. Возможно, более выраженным является эффект эстрогенов в отношении стимуляции пролиферации, как это показано в экспериментальных исследованиях [57]. С другой стороны, и при нормальном уровне в периферической крови может наблюдаться внутриорганное накопление эстрогенов. Интересными представляются результаты определения содержания эстрадиола в парафиновых блоках опухолей и нормальных тканей ЩЖ иммуногистохимическим методом, обычно не применяемым с этой целью. Эстрадиол был выявлен в 50–70% образований, особенно высока частота его обнаружения в папиллярных опухолях как у женщин (37 положительных случаев из 51 – 73%), так и у мужчин (10 положительных случаев из 11 – 91%) [44].

Эстрогенные гормоны могут попадать в ЩЖ не только из крови, но и за счет местного синтеза. В работе L. Dalla Valle [19] показано, что в опухолях ЩЖ

и окружающей нормальной ткани содержится фермент ароматаза, обеспечивающий местный синтез эстрогенов из андростендиона и тестостерона. Представляется важным, что активность ароматазы в ЩЖ женщин была выше, чем у мужчин, а также тот факт, что мРНК ароматазы сочеталась с присутствием мРНК рецепторов эстрогенов (РЭ).

Рецепторы эстрогенов и прогестерона в нормальной ЩЖ

Действие эстрогенных гормонов осуществляется главным образом через взаимодействие с РЭ, относящихся к семейству ядерных рецепторов. Стероидный гормон связывается с рецепторным белком, который транслоцирует его в ядро клетки-мишени и, таким образом, обеспечивает передачу гормонального сигнала. РЭ присутствуют в различных, в том числе не являющихся гормонально зависимыми, тканях организма. Однако ЩЖ в этом отношении может представлять особый интерес в связи с уже упомянутыми выше эпидемиологическими и экспериментальными данными. Учитывая, что существует достаточно примеров влияния эстрогенов на эпителий ЩЖ, логичным было предположить, что в тиреоидном эпителии имеется достаточно значимый уровень РЭ и прогестерона (РП).

Исследование РЭ проводилось биохимическими, иммуногистохимическими методами и с использованием ПЦР в опухолях, аденомах и примыкающей нормальной ткани ЩЖ. Все исследования, посвященные этому вопросу, можно разделить на 2 основные группы: работы, в которых авторы обнаруживали РЭ и РП в опухолях и окружающей нормальном эпителии ЩЖ, и те, которые показали, что рецепция стероидных гормонов в этих тканях отсутствует.

В нормальной ткани ЩЖ не были выявлены РЭ, РП и рецепторы андрогенов (РА) при исследовании цитозоля клеток ЩЖ и определении рецепторов биохимическим лигандным методом с осаждением не связавшейся метки декстраном и использованием возрастающего количества меченого гормона по методу Scatchard [42]. В ряде других работ, выполненных с использованием иммуногистохимического метода исследования рецепторов, РЭ в нормальных тканях также не были выявлены [12, 36] либо обнаруживались в незначительном количестве [55].

Однако ряду исследователей удалось выявить РЭ в нормальном эпителии ЩЖ. Правда, уровень их, как правило, ниже, чем в опухолях [18]. Y. Mizukami и соавт. определили количественно содержание РЭ в нормальном эпителии ЩЖ: оно составило $0,8 \pm 0,4$ фмоль/мг белка [44]. При использовании иммуноферментного метода определения

рецепторов РЭ+ и РЭ+РП+ тиреоидный эпителий отмечен в 71% случаев [10].

Существует несколько типов эстрогенных рецепторов, характеризующихся способностью транслоцировать гормональный сигнал на различные гены. В зависимости от типа рецептора эстрадиол может оказывать стимулирующее или ингибирующее действие на ткани мишени. Основными типами РЭ являются РЭ- α и РЭ- β . Они модифицируют экспрессию генов, которые участвуют в росте, пролиферации и дифференцировке за счет связывания с эстроген-отвечающим элементом (ЭОЭ, ERE), который может находиться в различных генах-промоторах. Трансактивирующая способность обоих субтипов РЭ зависит от таких факторов, как природа лиганда, структура промотора, тип рецептора. В конечном итоге один и тот же лиганд может вызывать различный эффект в зависимости от изоформы рецептора, с которым он соединяется. Сосуществование 2 типов РЭ может менять чувствительность к лиганду [25]. При определении РЭ- α и РЭ- β в нормальной ткани ЩЖ у людей различного возраста, от плода до взрослых, было показано, что процент иммунопозитивных в отношении РЭ- α клеток был близок к нулю (определялось лишь несколько окрашенных фолликулярных клеток). В то же время РЭ- β обнаружены как в фолликулярных, так и в С-клетках нормальной ЩЖ. Присутствие этого типа рецепторов выявлено во всех возрастных группах, включая плод, что может свидетельствовать об определенной роли эстрогенов в физиологии и развитии ЩЖ [20, 33]. Таким образом, следует считать, что нормальные тиреоциты могут содержать рецепторы эстрадиола и прогестерона [10]. Однако уровень экспрессии этих рецепторов много ниже, чем в нормальном эпителии органов репродуктивной системы, молочной железы и эндометрия.

Рецепторы эстрогенов и прогестерона в опухолях ЩЖ

Согласно большинству исследований в процессе опухолевой трансформации содержание РЭ и РП существенно увеличивается [42, 59, 64]. Первые работы в этом направлении выполнены биохимическими методами, и практически везде авторы обнаруживали РЭ и РП [59, 64]. Причем РП были выявлены в достаточно высоком проценте опухолей (18% [42] и 51% [59]). Известно, что синтез РП в большинстве случаев регулируется эстрогенами и, следовательно, присутствие их в клетке является косвенным признаком способности данной клетки воспринимать эстрогенный сигнал [48].

42% всех образцов новообразований ЩЖ, которые исследовались с использованием протамина

сульфат преципитации, имели внутриклеточные “участки связывания” с эстрогенами [17]. Авторы в этом исследовании определили, что в нормальной ткани и в дифференцированных опухолях ЩЖ присутствуют оба типа рецепторных белков с коэффициентами седиментации в градиенте сахарозы 4S и 8S, которые являются специфичными для РЭ. Связывание эстрогенов с этими белками было аналогично связыванию эстрогенов с РЭ в других нормальных и опухолевых тканях.

В то же время при определении РЭ в одних и тех же опухолях ЩЖ биохимическим и иммуногистохимическим методами, а также при исследовании в них экспрессии мРНК РЭ при помощи ПЦР было показано, что РЭ выявляются приблизительно в 20% новообразований со средним содержанием РЭ $5,0 \pm 1,3$ фмоль/мг белка и средним уровнем константы диссоциации $0,38 \pm 0,28$ нМ. При этом РЭ также определялись, но в меньших концентрациях ($2,8 \pm 1,6$ фмоль/мг) в окружающих нормальных тканях. Не было значимых различий между новообразованиями и аденоматозным зобом в отношении частоты и содержания РЭ [14, 28, 30, 45, 64]. Однако убедительным представляется утверждение, что уровень РЭ снижается по мере уменьшения дифференцировки опухоли [53, 55]. О распространении РЭ в опухолях ЩЖ позволяет судить исследование 17 клеточных линий РЩЖ, полученных из опухолей, индуцированных у крыс N-бис(2-гидроксипропил) нитрозамином, в котором показано, что только 2 линии содержали РЭ [27].

Анализ в опухолях 2 типов – РЭ-α и РЭ-β показал, что, как и в нормальном эпителии, РЭ-α реже обнаруживаются в опухолях ЩЖ, чем РЭ-β [15]. Исключение составил папиллярный рак ЩЖ, в котором РЭ-α были выявлены в пременопаузе в $28,1 \pm 4,5\%$ случаев и в постменопаузе в $14,2 \pm 2,9\%$ наблюдений [28, 50]. Однако в другом исследовании и в папиллярных опухолях чаще обнаруживались РЭ-в [15].

Еще более интересной представляется роль РЭ-α в случае медуллярного РЩЖ. Экспрессия рецепторов к половым гормонам в С-клетках изучена недостаточно. С. Bléchet и соавт. иммуногистохимически определяли экспрессию РЭ-α, РЭ-β, РП и РА в медуллярных карциномах, участках с С-клеточной гиперплазией и в окружающей ткани ЩЖ [9]. Экспрессия РЭ-α не была выявлена ни в одном из указанных случаев, тогда как РЭ-β равным образом экспрессировались при медуллярной карциноме (96,5%) и С-клеточной гиперплазии (100%). В клетках медуллярной карциномы были обнаружены также РП (7%) и РА (14%). РА выявлялись с высокой частотой (53%) и при С-клеточной гиперплазии

с тенденцией к превалированию у мужчин (в 61% у мужчин и в 33% у женщин). Существуют, однако, наблюдения, которые показывают, что в медуллярном РЩЖ имеются как РЭ-β, так и РЭ-α [47].

Имуногистохимические исследования РП в парафиновых блоках, включавших ткани узлового зоба, аденомы, папиллярной, фолликулярной и медуллярной карцином, а также окружающую нормальную ткань ЩЖ, не выявили позитивного окрашивания ни в одном из названных образцов [8, 31, 41]. Для контроля проводимого исследования РП параллельно определялись в парафиновых срезах новообразований молочной железы [31].

Однако эти данные опровергаются исследованиями М. Виг и соавт., которые, изучив экспрессию РЭ и РП в 64 образцах тканей ЩЖ, обнаружили присутствие РЭ и РП в 26 (40%) образцах. При этом РЭ определялись только в случае папиллярной карциномы. Рецепторы же к прогестерону выявлялись в 33% папиллярной карциномы, в 53% гюртлеклеточных опухолей и в 28% фолликулярных опухолей. Исследователи не отмечают корреляции между экспрессией рецепторов и клинико-патологическими данными, а именно: возрастом, полом, размером опухоли, инвазией в сосуды/капсулу, поражением лимфатических узлов [12]. В работе R. Vonassé и соавт. при использовании иммуноферментного метода определения рецепторов РЭ и РП были обнаружены в 35% РЩЖ и в 35% аденом. В частности, было показано, что частота РЭ+РП+ значительно выше в доброкачественных опухолях (28,6%) и в нормальной ткани (9/20; 45%; $p = 0,003$), чем при злокачественных новообразованиях (5%; $p < 0,05$) [10].

Убедительным доводом в пользу активной роли РЭ в генезе и росте РЩЖ являются исследования клеточных культур. Так, 17β -эстрадиол влиял на пролиферацию клеток папиллярного, фолликулярного и анапластического эпителия РЩЖ, и это влияние осуществлялось через РЭ-α [65]. Роль РЭ-β была доказана применением совместно с эстрогеном агонистов и антагонистов этого рецептора. Усиление активности РЭ-α его агонистом увеличивало, а антагонистом, напротив, снижало пролиферативную активность эстрадиола, тогда как через РЭ-β эстрадиол подавлял пролиферацию клеток РЩЖ [38]. В культуре клеток, полученных из ЩЖ крыс линии Фишер (FRTL-5), эстрадиол стимулировал рост клеток независимо от присутствия ТТГ, а также блокировал индуцированную ТТГ экспрессию натрий-йодидного симпортера (НИС). Способность эстрадиола вызывать эти эффекты явилась доказательством того, что клетки содержат функционально активные РЭ [23]. В той же работе

указывается, что, помимо прямого стимулирующего действия эстрогенов через РЭ, они могут действовать и через снижение экспрессии НИС. Эстрадиол подавлял активность гена НИС, что способствовало снижению содержания йода в ЩЖ и снижению синтеза тиреоидных гормонов с последующим увеличением уровня ТТГ [23].

Различие в результатах определения уровня рецепторов может зависеть от использованных методов. Радиолигандные методы выявляли рецепторы с большей частотой, иммуногистохимические – реже. В работе М. Marigo и соавт. [39] исследовали содержание РЭ и ПР в патологических неопухолевых тканях (солитарной аденоме, нетоксическом зобе) и смежных нормальных тканях ЩЖ, причем отдельно оценивали цитозольную и ядерные фракции тиреоидных клеток. Низкие уровни стероидных рецепторов были обнаружены в цитозольной фракции, в то время как в ядерной фракции содержание рецепторов было выше. В противоположность многим более ранним исследованиям при использовании моноклональных АТ (клон 1D5) на залитых парафином тканях ЩЖ [8] РЭ не были выявлены ни в опухолевых, ни нормальных клетках, что позволило авторам высказать предположение, что эффекты эстрогенов на ЩЖ осуществляются иным, не рецепторным путем. Использование иммунопероксидазного метода определения рецепторов с завершением реакции добавлением моноклональных антител H222 для РЭ и JZB39 для РП и также моноклональных антител D75p3 для РЭ и mPRI для РП позволило определить РЭ и РП в 40% обследованных опухолей [12]. К появлению негативных результатов иммуногистохимического исследования может приводить и высокое содержание в клетках ЩЖ тиреоидной пероксидазы.

Таким образом, на основании литературы, имеющейся в нашем распоряжении, можно утверждать, что в нормальном и опухолевом эпителии ЩЖ могут присутствовать РЭ. Обнаружение рецепции стероидов в нормальном эпителии в очень небольших количествах и увеличение этого показателя в опухолях позволяют высказать предположение, что рецепторы активизируются в процессе утраты тиреоцитами дифференцировки. Однако эта утрата должна быть достаточно умеренной, так как в низкодифференцированных новообразованиях рецепторы, как правило, не определяются. Их уровень много ниже [29], чем в молочной железе и эндометрии, и рост и развитие ЩЖ в отличие органов репродуктивной системы может проходить и при отсутствии эстрогенных гормонов.

Однако тот факт, что заболеваемость РЩЖ женщин существенно превышает таковую у мужчин

(в частности, по данным, приводимым Е.А. Валдиной, в 40–49 лет женщины болеют РЩЖ в 5 раз чаще, чем мужчины [4]), исследование роли эстрогенных гормонов в генезе тиреоидной патологии требует дальнейшего изучения.

Сравнение опухолей щитовидной и молочной желез как эстрогензависимых новообразований

Сопоставляя результаты исследования рецепции стероидных гормонов в нормальных и опухолевых тканях молочной и щитовидной железы, можно отметить как некоторые общие закономерности, так и различия. Общим для этих 2 патологий прежде всего является тот факт, что как при РМЖ, так и при РЩЖ присутствие РЭ в опухоли является благоприятным показателем, свидетельствующим о высокой дифференцировке новообразования [53]. Так, в папиллярном РЩЖ, отличающимся от фолликулярного типа рака более медленным темпом роста [4] и, следовательно, в отношении которого можно говорить о более высокой дифференцировке, чаще обнаруживаются не только РЭ, но и подтип РЭ-α. Этот вид РЭ является и основным рецептором рака молочной железы (РМЖ), свидетельствующим о гормонозависимости опухоли. К общим закономерностям следует отнести и способность эстрогенов усиливать пролиферацию клеток маммарного и тиреоидного эпителия.

Другой важной общей чертой РМЖ и РЩЖ является способность клеток к эндогенному синтезу эстрогенов. Как уже говорилось, в работе L. Dalla Valle [19] показано, что нормальная и опухолевая ткань ЩЖ содержат ароматазу (эстрогенсинтазу), фермент из семейства цитохромов P450 и его мРНК, а также мРНК РЭ. Следовательно, в этих тканях может идти эндогенный синтез эстрогенных гормонов из циркулирующих тестостерона и андростендиона. Считается, что источником тестостерона как субстрата для синтеза эстрогенов может быть и дегидроэпиандростерон и его сульфат [43]. Необходимая для такого метаболизма тестостерона стероид-сульфатаза обнаружена и в ткани ЩЖ [46].

Существуют и определенные различия между РМЖ и РЩЖ. РЭ, если судить по большинству работ, обнаруживаются только в 19–20% опухолей ЩЖ, и чаще у лиц более молодого возраста [28], тогда как РМЖ в 70% случаев является рецепторположительным и на фоне снижения уровня эстрогенов в крови содержание РЭ в опухолях молочной железы повышается. Типичным для РМЖ, как это уже говорилось, является РЭ-α, тогда как для рака и нормального эпителия ЩЖ характерно превалирование

РЭ-β. Оказывается ли через этот рецептор, как в случае молочной железы, антиэстрогенное действие или в тиреоцитах его функция носит отличный характер, предстоит выяснить.

Возможно, РЭ в нормальных и опухолевых тиреоцитах отличаются от “классических” РЭ, характерных для РМЖ. Помимо уже упоминавшихся выше особенностей в соотношении РЭ-α и РЭ-β, показано и существование различных типов рецепторов. Так, в культуре клеток фолликулярного и анапластического рака ЩЖ при использовании антител к РЭ-α обнаружена единственная изоформа РЭ-α малого размера (48 кДа), существенно отличающаяся от дикого типа этого рецептора (66 кДа). Этот вариант РЭ-α не модифицировался в присутствии лиганда, не связывался с эстроген-чувствительным элементом (ЭОЭ) и, следовательно, не обеспечивал гормонального эффекта. 17-β-эстрадиол, генистеин и 4-гидрокси-тамоксифен стимулировали пролиферацию клеток этих опухолей за счет действия не на РЭ, а через рецептор, связывающий G-белок (G Protein-Coupled Receptor GPR30) [61].

Различие в типе рецепторов может отражаться и на их функциональных особенностях, и на зависимости от эндогенных гормонов. Уровень РЭ у больных РМЖ существенно возрастает после наступления менопаузы, равно как и пик заболеваемости этим видом рака, который также приходится на постменопаузальный период. (Хотя следует учитывать, что в развитии каждой опухоли существует достаточно длинный латентный период.) В то же время заболеваемость РЩЖ особенно высока в пременопаузе [4, 7]. В постменопаузе уровень РЭ-α в опухолях ЩЖ, и в частности в папиллярных карциномах, снижается, что расценено авторами работы, в которой выявлены эти изменения, как плохой прогностический признак [13]. Определение функциональной активности РЭ в культуре клеток щитовидной и молочной желез показало, что в тиреоидном эпителии активация ЭОЭ и экспрессии эстроген-зависимых генов много слабее, чем в эпителии молочной железы. Различия в ответе могут быть связаны с действием разных транскрипционных коактиваторов и других компонентов транскрипционного комплекса, а также различия могут касаться и базальной активности генов [25].

Кроме того, нельзя не учитывать, что стимулирующее действие эстрогенов на тиреоидный эпителий может осуществляться и опосредованно, минуя контакт с РЭ. Эстрогены повышают уровень в сыворотке ТТГ [63], что отмечено в репродуктивный период, во время беременности, при приеме контрацептивов и в ряде случаев связано с увеличением под влиянием эстрогенов тироксин-связывающего гло-

булина и снижения свободных форм тиреоидных гормонов [11, 50].

Следует отметить, что стимуляция пролиферации доброкачественных и злокачественных клеток ЩЖ может осуществляться за счет изменения активности митоген-активированной протеинкиназы (МАП-киназы), которая в опухолевых клетках регулируется преимущественно факторами роста. Это показано в опытах на культуре клеток РЩЖ, где стимулирующий эффект 17-β эстрадиола снимался одновременно с использованием ингибиторов МАП-киназы [38]. Стимуляция роста культуры рецепторнегативных (P-) клеток анапластического РЩЖ под влиянием эстрогенов может происходить за счет активации МАП-киназного и GPR30 пути [62], что подтвердили результаты, полученные ранее на клетках РМЖ [37] и рака эндометрия [61].

Особый интерес представляют исследования природы P-опухолей молочной и щитовидной железы. В отношении РМЖ, где существуют выраженные различия в течение между рецепторположительными (P+) и образованиями P-, проводятся исследования, в которых изучаются генез новообразований P-. Высказана, в частности, гипотеза, что опухоли P- происходят из базального, а P+ — из люминального эпителия [34]. Считалось, что опухоли ЩЖ разные по морфологии и степени злокачественности, за исключением медуллярного рака, происходят из одного источника — тиреоцитов [60], подвергающихся дедифференцировке, которые в зависимости от условий дают начало различным доброкачественным или злокачественным опухолям. Является ли появление опухолей P- следствием утраты рецепторов в процессе малигнизации, так как РЭ обнаружены и в нормальных тиреоцитах, и в высокодифференцированных папиллярных РЩЖ или, учитывая достаточно низкий уровень РЭ в нормальной ЩЖ, РЭ- и РЭ+ происходят все-таки из разных подвидов клеток, остается неясным. Возможно, различие между РМЖ и РЩЖ (хотя, естественно, внутри каждой из этих патологий существует большое количество подтипов, различающихся по морфологическим и патологическим свойствам) заключается и в тканевой специфичности клеток, из которых происходят опухоли. Т. Takano (2004) высказал гипотезу, согласно которой опухоли ЩЖ возникают не из утративших дифференцировку в результате последовательных геномных изменений тиреоцитов, а из стволовых (фетальных) клеток [52], которые, находясь на низкой стадии дифференцировки, дают начало различным типам РЩЖ. Однако генез различных типов опухолей из стволовых клеток может рассматриваться и в отношении РМЖ [24].

Таким образом, в нормальном и опухолевом эпителии ЩЖ содержатся РЭ. Их уровень много ниже, чем в клетках эпителия молочной железы и эндометрия, и роль эстрогенных гормонов в генезе РЩЖ не столь велика. Однако тот факт, что заболеваемость РЩЖ женщин существенно превышает таковую у мужчин, требует изучения роли этих гормонов в генезе тиреоидной патологии. РЩЖ возникает чаще в репродуктивном возрасте. Эстрогены являются стимуляторами пролиферации тиреоидного эпителия, как это показано выше [26, 54], но можно предположить, что индукция опухолей ЩЖ связана и с их генотоксическим действием [3]. Таким образом, представляется, что эстрогены могут участвовать в процессе канцерогенеза и течения опухолевого процесса в ЩЖ. Дальнейшее изучение их влияния и роли РЭ в этом процессе может помочь в разработке новых методов гормонотерапии РЩЖ.

Список литературы

1. Берштейн Л.М. Гормональный канцерогенез. СПб.: Наука, 2000. 199 с.
2. Берштейн Л.М. Онкоэндокринология: традиции, современность и перспективы. СПб.: Наука, 2004. 343 с.
3. Берштейн Л.М. Рак щитовидной железы: эпидемиология, эндокринология, факторы и механизмы канцерогенеза // *Практ. онкол.* 2007. Т. 8. № 1. С. 1–8.
4. Валдина Е.А. Заболевания щитовидной железы: Руководство. 3-е изд. СПб.: Изд. дом "Питер", 2006. 368 с.
5. Пачес А.И. Рак щитовидной железы // *Опухоли головы и шеи.* 4-е изд. М.: Медицина, 2000. С. 379–407.
6. Романчишин А.Ф. Клинико-патогенетические варианты новообразований щитовидной железы. СПб.: Наука. 1992. 258 с.
7. Фадеев В.В., Мельниченко Г.А. Физиологические дозы йода и носительство антител к тиреоидной пероксидазе: Открытое рандомизированное исследование // *Пробл. эндокринолог.* 2004. Т. 50. № 5. С. 3–7.
8. Arain S.A., Shah M.H., Meo S.A., Jamal Q. Estrogen receptors in human thyroid gland. An immunohistochemical study // *Saudi Med. J.* 2003. V. 24. N 2. P. 174–178.
9. Bléchet C., Lecomte P., De Calan L. et al. Expression of sex steroid hormone receptors in C cell hyperplasia and medullary thyroid carcinoma // *Virchows Arch.* 2007. V. 450. N 4. P. 433–439.
10. Bonacci R., Pinchera A., Fierabracci P. et al. Relevance of estrogen and progesterone receptors enzyme immunoassay in malignant, benign and surrounding normal thyroid tissue // *J. Endocrinol. Invest.* 1996. V. 19. N 3. P. 159–164.
11. Böttner M., Christoffel J., Rimoldi G., Wutke W. Effects of long-term treatment with resveratrol and subcutaneous and oral estradiol administration on the pituitary-thyroid-axis // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 2006. V. 114. N 2. P. 82–90.
12. Bur M., Shiraki W., Masood S. Estrogen and progesterone receptor detection in neoplastic and non-neoplastic thyroid tissues // *Mod. Pathol.* 1993. V. 6. N 4. P. 469–472.
13. Candanedo-Gonzalez F.A., Camboa-dominguez A. Postmenopause is associated with recurrence of differentiated papillary thyroid carcinoma // *Med. Hypotheses.* 2007. V. 69. N 1. P. 209–213.
14. Ceresini G., Milli B., Morganti S. et al. Effect of estrogen therapy for 1 year on thyroid volume and thyroid nodules in postmenopausal women // *Menopause.* 2008. V. 15. N 2. P. 326–331.
15. Ceresini G., Morganti S., Graiani V. et al. Estrogen receptor (ER)-beta, but not ER-alpha, is present in thyroid vessels: immunohistochemical evaluations in multinodular goiter and papillary thyroid carcinoma // *Thyroid.* 2006. V. 16. N 12. P. 1215–1220.
16. Chan E.K., Sepkovic D.W., Yoo Bowne H.J. et al. A hormonal association between estrogen metabolism and proliferative thyroid disease // *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2006. V. 134. N 6. P. 893–900.
17. Chaudhuri P.K., Prinz R. Estrogen receptor in normal and neoplastic human thyroid tissue // *Am. J. Otolaryngol.* 1989. V. 10. N 5. P. 322–326.
18. Clark O.H., Gerend P.L., Davis M. et al. Estrogen and thyroid-stimulating hormone (TSH) receptors in neoplastic and nonneoplastic human thyroid tissue // *J. Surg. Res.* 1985. V. 38. N 2. P. 89–96.
19. Dalla Valle L., Ramina A., Vianello S. et al. Potential for Estrogen Synthesis and Action in Human Normal and Neoplastic Thyroid Tissues // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998. V. 83. N 10. P. 3702–3709.
20. Egawa C., Miyoshi Y., Iwao K. et al. Quantitative analysis of estrogen receptor-alpha and -beta messenger RNA expression in normal and malignant thyroid tissues by real-time polymerase chain reaction // *Oncology.* 2001. V. 61. N 4. P. 293–298.
21. Farahati J., Wegscheider K., Christ K. et al. Gender-specific determinants of goiter // *Biol. Trace Elem. Res.* 2006. V. 113. N 3. P. 223–230.
22. Fassina A., Rupolo M., Pelizzo M.R., Casara D. Thyroid cancer in children and adolescents // *Tumori.* 1994. V. 80. N 4. P. 257–262.
23. Furlanetto T.W., Nguyen and L.Q. Jameson L. Estradiol Increases Proliferation and Down-Regulates the Sodium/Iodide Symporter Gene in FRTL-5 Cells // *Endocrinology.* 1999. V. 140. N 12. P. 5705–5711.
24. Ginestier C., Hur M.H., Charafe-Jauffret E. et al. ALDH1 Is a Marker of Normal and Malignant Human Mammary Stem Cells and a Predictor of Poor Clinical Outcome. // *Cell. Stem. Cell.* 2007. V. 1. N 5. P. 555–567
25. Gougelet A., Mueller S.O., Korach K.S., Renoir J.M. Oestrogen receptors pathways to oestrogen responsive elements: the transactivation function-1 acts as the keystone of oestrogen receptor (ER)beta-mediated transcriptional repression of ERalpha // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2007. V. 104. N 3-5. P. 110–122.
26. Greenman D.L., Highman B., Chen J. et al. Estrogen-induced thyroid follicular cell adenomas in C57BL/6 mice // *J. Toxicol. Environ. Health.* 1990. V. 29. N 3. P. 269–278.
27. Hiasa Y., Kitahori Y., Yane K. et al. Establishment of estrogen receptor-positive transplantable rat thyroid tumor cell lines in vivo // *Cancer Res.* 1993. V. 53. N 18. P. 4408–4412.
28. Hiasa Y., Nishioka H., Kitahori Y. et al. Immunohistochemical analysis of estrogen receptors in 313 paraffin section cases of human thyroid tissue // *Oncology.* 1993. V. 50. N 2. P. 132–136.

29. Hong G.S., Sng I.T., Soo K.C. Oestrogen receptors in well differentiated thyroid cancers // Ann. Acad. Med. Singapore. 1991. V. 20. N 6. P. 767–769.
30. Inoue H., Oshimo K., Miki H. et al. Immunohistochemical study of estrogen receptors and responsiveness to estrogen in papillary thyroid carcinoma // Cancer. 1993. V. 72. N 4. P. 1364–1368.
31. Jaklic B.R., Rushin J., Ghosh B.C. Estrogen and progesterone receptors in thyroid lesions // Ann. Surg. Oncol. 1995. V. 2. N 5. P. 429–434.
32. Kabat G.C., O'Leary E.S., Gammon M.D. et al. Estrogen metabolism and breast cancer // Epidemiology. 2006. V. 17. N 1. P. 80–88.
33. Kawabata W., Suzuki T., Moriya T. Estrogen Receptors (alpha and beta) and 17 beta-Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1 and 2 in Thyroid Disorders: Possible In Situ Estrogen Synthesis and Actions // Mod. Pathol. 2003. V. 16. N 5. P. 437–444.
34. Kesse-Adu R., Shousha S. Myoepithelial markers are expressed in at least 29% of oestrogen receptor negative invasive breast carcinoma // Mod. Pathol. 2004. V. 17. N 6. P. 646–652.
35. Lee S.H., Kim K.M., Jung B.H. et al. Estrogens in female thyroid cancer: alteration of urinary profiles in pre- and post-operative cases // Cancer Lett. 2003. V. 189. N 1. P. 27–32.
36. Lewy-Trenda I. Estrogen and progesterone receptors in neoplastic and non-neoplastic thyroid lesions // Pol. J. Pathol. 2002. V. 53. N 2. P. 67–72.
37. Maggiolini M., Vivacqua A., Fasanella G. et al. The G protein-coupled receptor GPR30 mediates c-fos up-regulation by 17β-estradiol and phytoestrogens in breast cancer cells // J. Biol. Chem. 2004. V. 279. N 26. P. 27008–27016.
38. Manole D., Schildknecht B., Gosnell B. et al. Estrogen promotes growth of human thyroid tumor cells by different molecular mechanisms // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001. V. 86. N 3. P. 1072–1077.
39. Marugo M., Torre G., Bernasconi D. et al. Thyroid and steroid receptors // J. Endocrinol. Invest. 1989. V. 12. N 8. P. 565–570.
40. Mc Tiernan A.M., Weiss N.S. and Daling J.R. Incidence of thyroid cancer in women in relation to reproductive and hormonal factors // J. Epidemiol. 1984. V. 120. N 3. P. 423–435.
41. Memon G.R., Arain S.A., Jamal Q., Ansari T. Immunohistochemical study of progesterone receptors in thyroid gland // J. Pak. Med. Assoc. 2005. V. 55. N 8. P. 321–324.
42. Miki H., Oshimo K., Inoue H. et al. Sex hormone receptors in human thyroid tissues // Cancer. 1990. V. 66. N 8. P. 1759–1762.
43. Miller W.R., Shivas A.A., Forrest A.P. Steroid metabolism by human thyroid, nodular goitre, and thyroid cancer // Br. J. Cancer. 1974. V. 30. N 3. P. 284–287.
44. Mizukami Y., Michigishi T., Nonomura A. et al. Estrogen and estrogen receptors in thyroid carcinomas // J. Surg. Oncol. 1991. V. 47. N 3. P. 165–169.
45. Money S.R., Muss W., Thelmo W.L. et al. Immunocytochemical localization of estrogen and progesterone receptors in human thyroid // Surg. 1989. N 106. P. 975–979.
46. Munroe D.G., Chang P.L. Tissue-specific expression of human arylsulfatase-C isozymes and steroid sulfatase // Am. J. Hum. Genet. 1987. V. 40. N 2. P. 102–114.
47. Nam K.H., Chung W.Y., Park C.S. et al. Expression and role of estrogen receptor alpha and beta in medullary thyroid carcinoma: different roles in cancer growth and apoptosis // J. Endocrinol. 2007. V. 195. N 2. P. 255–263.
48. Nardulli A.M., Greene G.L., O'Malley B.W., Katzenellenbogen B.S. Regulation of progesterone receptor messenger ribonucleic acid and protein levels in MCF-7 cells by estradiol: analysis of estrogen's effect on progesterone receptor synthesis and degradation // Endocrinology. 1988. V. 122. N 3. P. 935–944.
49. Parmeggiani D., Malinconico F.A., Moccia G. et al. Hormonal therapy in oncologic treatment: pathogenic hypotheses and interactions between thyroid and breast pathologies // Tumori. 2003. V. 89. N 4. P. 215–219.
50. Souma J.A., Green P.J., Coppage A.T. et al. Changes in thyroid function in pregnancy and with oral contraceptive use // Souht Med. J. 1981. V. 74. N 6. P. 684–687.
51. Takagi H., Mitsumori K., Onodera H. et al. Improvement of a two-stage carcinogenesis model to detect modifying effects of endocrine disrupting chemicals on thyroid carcinogenesis in rats // Cancer Lett. 2002. V. 178. N 1. P. 1–9.
52. Takano T. Fetal cell carcinogenesis of the thyroid: a hypothesis for better understanding of gene expression profile and genomic alternation in thyroid carcinoma // Endocr. J. 2004. V. 51. N 6. P. 509–515.
53. Takeichi N., Ito H., Haruta R. et al. Relation between estrogen receptor and malignancy of thyroid cancer // Jpn. J. Cancer Res. 1991. V. 82. N 1. P. 19–22.
54. Takizawa T., Imai T., Ueda M. et al. Comparison of enhancing effects of different goitrogen treatments in combination with beta-estradiol-3-benzoate for establishing a rat two-stage thyroid carcinogenesis model to detect modifying effects of estrogenic compounds // Cancer Sci. 2006. V. 97. N 1. P. 25–31.
55. Tavangar S.M., Monajemzadeh M., Larijani B., Haghpanah V. Immunohistochemical study of oestrogen receptors in 351 human thyroid glands // Singapore Med. J. 2007. V. 48. N 8. P. 744–747.
56. Telang N.T., Suto A., Wong G.Y. et al. Induction by estrogen metabolite 16α-hydroxyestrone of genotoxic damage and aberrant proliferation in mouse mammary epithelial cells // J. Nat. Cancer Inst. 1992. V. 84. N 8. P. 634–638.
57. Thiruvengadam A., Govindarajulu P., Aruldas M.M. Modulatory effect of estradiol and testosterone on the development of N-nitrosodiisopropanolamine induced thyroid tumors in female rats // Endocr. Res. 2003. V. 29. N 1. P. 43–51.
58. Ursin G., London S., Stanczyk F.Z. et al. Urinary 2-hydroxyestrone/16α-hydroxyestrone ratio and risk of breast cancer in postmenopausal women // J. Natl. Cancer Inst. 1999. V. 91. N 12. P. 1067–1072.
59. Van Hoeven K.H., Menendez-Botet C.J., Strong E.W., Huvos A.G. Estrogen and progesterone receptor content in human thyroid disease // Am. J. Clin. Pathol. 1993. V. 99. N 2. P. 175–181.
60. Van Staveren W.C., Solhs D.W., Delys L. et al. Human thyroid tumor cell lines derived from different tumor types present a common dedifferentiated phenotype // Cancer Res. 2007. V. 67. N 17. P. 8113–8120.
61. Vivacqua A., Bonofiglio D., Albanito L. et al. 17-Estradiol, Genistein, and 4-Hydroxytamoxifen Induce the Proliferation of Thyroid Cancer Cells through the G Protein-Coupled Receptor GPR30 // Mol. Pharmacol. 2006. V. 70. N 4. P. 1414–1423.
62. Vivacqua A., Bonofiglio D., Recchia A.G. et al. The G protein-coupled receptor GPR30 mediates the proliferative effects induced by

- 17beta-estradiol and hydroxytamoxifen in endometrial cancer cells // *Mol. Endocrinol.* 2006. N 20 P. 631–646.
63. *Yamamoto M., Shirai M., Sugita K. et al.* Effects of maternal exposure to diethylstilbestrol on the development of the reproductive system and thyroid function in male and female rat offspring // *J. Toxicol. Sci.* 2003. V. 28. N 5. P. 385–394.
64. *Yane K., Kitahori Y., Konishi N. et al.* Expression of the estrogen receptor in human thyroid neoplasms // *Cancer Lett.* 1994. V. 84. N 1. P. 59–66.
65. *Zeng Q., Chen G.G., Vlantis A.C., van Hasselt C.A.* Oestrogen mediates the growth of human thyroid carcinoma cells via an oestrogen receptor-ERK pathway // *Cell Prolif.* 2007. V. 40. N 6. P. 921–935.