



New Day in Medicine
Новый День в Медицине

NDM



TIBBIYOTDA YANGI KUN

Ilmiy referativ, marifiy-ma'naviy jurnal



AVICENNA-MED.UZ



ISSN 2181-712X.
EiSSN 2181-2187

7 (81) 2025

**Сопредседатели редакционной
коллегии:**

**Ш. Ж. ТЕШАЕВ,
А. Ш. РЕВИШВИЛИ**

Ред. коллегия:
М.И. АБДУЛЛАЕВ
А.А. АБДУМАЖИДОВ
Р.Б. АБДУЛЛАЕВ
Л.М. АБДУЛЛАЕВА
А.Ш. АБДУМАЖИДОВ
М.А. АБДУЛЛАЕВА
Х.А. АБДУМАДЖИДОВ
Б.З. АБДУСАМАТОВ
М.М. АКБАРОВ
Х.А. АКИЛОВ
М.М. АЛИЕВ
С.Ж. АМИНОВ
Ш.Э. АМОНОВ
Ш.М. АХМЕДОВ
Ю.М. АХМЕДОВ
С.М. АХМЕДОВА
Т.А. АСКАРОВ
М.А. АРТИКОВА
Ж.Б. БЕКНАЗАРОВ (главный редактор)
Е.А. БЕРДИЕВ
Б.Т. БУЗРУКОВ
Р.К. ДАДАБАЕВА
М.Н. ДАМИНОВА
К.А. ДЕХКОНОВ
Э.С. ДЖУМАБАЕВ
А.А. ДЖАЛИЛОВ
Н.Н. ЗОЛотова
А.Ш. ИНОЯТОВ
С. ИНДАМИНОВ
А.И. ИСКАНДАРОВ
А.С. ИЛЬЯСОВ
Э.Э. КОБИЛОВ
А.М. МАННАНОВ
Д.М. МУСАЕВА
Т.С. МУСАЕВ
М.Р. МИРЗОЕВА
Ф.Г. НАЗИРОВ
Н.А. НУРАЛИЕВА
Ф.С. ОРИПОВ
Б.Т. РАХИМОВ
Х.А. РАСУЛОВ
Ш.И. РУЗИЕВ
С.А. РУЗИБОВЕВ
С.А. ГАФФОРОВ
С.Т. ШАТМАНОВ (Кыргызстан)
Ж.Б. САТТАРОВ
Б.Б. САФОВЕВ (отв. редактор)
И.А. САТИВАЛДИЕВА
Ш.Т. САЛИМОВ
Д.И. ТУКСАНОВА
М.М. ТАДЖИЕВ
А.Ж. ХАМРАЕВ
Б.Б. ХАСАНОВ
Д.А. ХАСАНОВА
Б.З. ХАМДАМОВ
А.М. ШАМСИЕВ
А.К. ШАДМАНОВ
Н.Ж. ЭРМАТОВ
Б.Б. ЕРГАШЕВ
Н.Ш. ЕРГАШЕВ
И.Р. ЮЛДАШЕВ
Д.Х. ЮЛДАШЕВА
А.С. ЮСУПОВ
Ш.Ш. ЯРИКУЛОВ
М.Ш. ХАКИМОВ
Д.О. ИВАНОВ (Россия)
К.А. ЕГЕЗАРЯН (Россия)
DONG JINCHENG (Китай)
КУЗАКОВ В.Е. (Россия)
Я. МЕЙЕРНИК (Словакия)
В.А. МИТИШ (Россия)
В.И. ПРИМАКОВ (Беларусь)
О.В. ПЕШИКОВ (Россия)
А.А. ПОТАПОВ (Россия)
А.А. ТЕПЛОВ (Россия)
Т.Ш. ШАРМАНОВ (Казахстан)
А.А. ЩЕГОЛОВ (Россия)
С.Н. ГУСЕЙНОВА (Азербайджан)
Prof. Dr. KURBANHAN MUSLUMOV (Azerbaijan)
Prof. Dr. DENIZ UYAK (Germany)

**ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН
НОВЫЙ ДЕНЬ В МЕДИЦИНЕ
NEW DAY IN MEDICINE**

*Илмий-рефератив, маънавий-маърифий журнал
Научно-реферативный,
духовно-просветительский журнал*

УЧРЕДИТЕЛИ:

**БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
ООО «ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН»**

Национальный медицинский
исследовательский центр хирургии имени
А.В. Вишневского является генеральным
научно-практическим
консультантом редакции

Журнал был включен в список журнальных
изданий, рецензируемых Высшей
Аттестационной Комиссией
Республики Узбекистан
(Протокол № 201/03 от 30.12.2013 г.)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

М.М. АБДУРАХМАНОВ (Бухара)
Г.Ж. ЖАРЫЛКАСЫНОВА (Бухара)
А.Ш. ИНОЯТОВ (Ташкент)
Г.А. ИХТИЁРОВА (Бухара)
Ш.И. КАРИМОВ (Ташкент)
У.К. КАЮМОВ (Ташкент)
Ш.И. НАВРУЗОВА (Бухара)
А.А. НОСИРОВ (Ташкент)
А.Р. ОБЛОКУЛОВ (Бухара)
Б.Т. ОДИЛОВА (Ташкент)
Ш.Т. УРАКОВ (Бухара)

7 (81)

2025

июль

www.bsmi.uz
https://newdaymedicine.com E:
ndmuz@mail.ru
Тел: +99890 8061882

Received: 20.06.2025, Accepted: 06.07.2025, Published: 10.07.2025

УДК 616.441-006.6-092:578.8

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ ЛАНДШАФТ ПАПИЛЛЯРНОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (Обзор литературы)

Кадирова З.С. <https://orcid.org/0009-0001-8033-7177>
Халимова З.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-3041-0268>
Мухамедова Ш.Т. <https://orcid.org/0000-0002-7874-4275>
Мустафаева М.Р. <https://orcid.org/0000-0001-9280-2761>

Бухарский государственный медицинский институт имени Абу Али ибн Сина, Узбекистан,
Бухара, ул. А. Навои.1 Тел: +998 (65) 223-00-50 e-mail: info@bsmi.uz

✓ Резюме

Воспаление имеет решающее значение для возникновения и прогрессирования многих видов рака. Папиллярный рак щитовидной железы (ПРЩЖ) — это заболевание, связанное с хроническим воспалением, которое часто наблюдается при аутоиммунном тиреоидите. Молекулы, вызывающие воспаление в микроокружении опухоли, оказывают про- или противоопухолевое действие. Среди них интерлейкин, вырабатываемый в основном CD3+ и CD4+ T-лимфоцитами, представляет собой класс низкомолекулярных белков, играющих важную роль в межклеточной коммуникации. Многочисленные исследования подтвердили, что интерлейкины тесно связаны с раком щитовидной железы. Интерлейкины регулируют пролиферацию и миграцию раковых клеток щитовидной железы, и их применение многообещающе для дифференциации доброкачественных и злокачественных заболеваний щитовидной железы, прогнозирования риска возникновения опухоли, оценки прогноза и мониторинга рецидивов рака щитовидной железы. В настоящем обзоре будут представлены потенциальные механизмы действия интерлейкинов при раке щитовидной железы, что поможет обновить представление о ходе исследований интерлейкинов при раке щитовидной железы.

Ключевые слова: аутоиммунный тиреоидит, интерлейкины, рак щитовидной железы, воспаление, опухолевое микроокружение.

QALQONSIMON BEZ SARATONING IMMUNOLOGIK MANZARASI (Adabiyot sharhi)

Qodirova Z.S. <https://orcid.org/0009-0001-8033-7177>
Xalimova Z.Yu. <https://orcid.org/0000-0002-3041-0268>
Muxamedova Sh.T. <https://orcid.org/0000-0002-7874-4275>
Mustafaeva M.R. <https://orcid.org/0000-0001-9280-2761>

Abu Ali ibn Sino nomidagi Buxoro davlat tibbiyot instituti, O'zbekiston, Buxoro, st. A. Navoiy.1
Tel: +998 (65) 223-00-50 e-mail: info@bsmi.uz

✓ Rzyume

Yallig'lanish ko'plab saraton kasalliklarining boshlanishi va rivojlanishi uchun juda muhimdir. Papiller tiroid saratoni (PTC) surunkali yallig'lanish bilan bog'liq kasallik bo'lib, ko'pincha otoimmün tiroiditda kuzatiladi. O'simta mikro muhitida yallig'lanishni qo'zg'atuvchi molekulalar o'simtaga qarshi yoki o'simtaga qarshi ta'sir ko'rsatadi. Ular orasida asosan CD3+ va CD4+ T limfotsitlari tomonidan ishlab chiqarilgan interleykinlar hujayralararo aloqada muhim rol o'ynaydigan past molekulyar oqsillar sinfidir. Ko'pgina tadqiqotlar interleykinlarning qalqonsimon bez saratoni bilan chambarchas bog'liqligini tasdiqladi. Interleykinlar qalqonsimon bez saratoni hujayralarining ko'payishi va migratsiyasini tartibga soladi va ulardan foydalanish qalqonsimon bezning xavfli va xavfli kasalliklarini farqlash, o'sma xavfini bashorat qilish, prognozni baholash va qalqonsimon bez saratoni qaytalanishini kuzatishda va'da beradi.

Ushbu sharh qalqonsimon bez saratonida interleykinlarning ta'sir qilishning potentsial mexanizmlarini taqdim etadi, bu qalqonsimon bez saratonida interleykinlarni tadqiq qilish jarayonini tushunishni yangilashga yordam beradi.

Kalit so'zlar: autoimmun tiroidit, interleykinlar, qalqonsimon bez saratoni, yallig'lanish, o'sma mikromuhiti.

IMMUNOLOGICAL LANDSCAPE OF PAPILLARY THYROID CANCER (Literature Review)

Kadirova Z.S. <https://orcid.org/0009-0001-8033-7177>
Khalimova Z.Yu. <https://orcid.org/0000-0002-3041-0268>
Mukhamedova Sh.T. <https://orcid.org/0000-0002-7874-4275>
Mustafaeva M.R. <https://orcid.org/0000-0001-9280-2761>

Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sina, Uzbekistan, Bukhara, st. A. Navoi.1
Tel: +998 (65) 223-00-50 e-mail: info@bsmi.uz

✓ *Resume*

Inflammation is critical for the onset and progression of many cancers. Papillary thyroid cancer (PTC) is a disease associated with chronic inflammation, often seen in autoimmune thyroiditis. Molecules that induce inflammation in the tumor microenvironment exert pro- or anti-tumor effects. Among them, interleukins, produced mainly by CD3+ and CD4+ T lymphocytes, are a class of low-molecular proteins that play an important role in intercellular communication. Numerous studies have confirmed that interleukins are closely associated with thyroid cancer. Interleukins regulate the proliferation and migration of thyroid cancer cells, and their use shows promise in differentiating benign and malignant thyroid diseases, predicting tumor risk, assessing prognosis, and monitoring thyroid cancer recurrence. This review will present potential mechanisms of action of interleukins in thyroid cancer, which will help update the understanding of the progress of interleukins research in thyroid cancer.

Keywords: autoimmune thyroiditis, interleukins, thyroid cancer, inflammation, tumor microenvironment.

Актуальность

Рак щитовидной железы (РЩЖ) является наиболее распространенным злокачественным заболеванием эндокринной системы [24,37]. В последние десятилетия заболеваемость РЩЖ резко возросла [10]. В зависимости от типа патологии РЩЖ подразделяется на дифференцированный рак щитовидной железы (ДРЩЖ), анапластический рак щитовидной железы (АРЩЖ) и медуллярный рак щитовидной железы (МРЩЖ). Дифференцированный рак щитовидной железы, включают папиллярный рак щитовидной железы (ПРЩЖ) и фолликулярный рак щитовидной железы (ФРЩЖ), составляет 90% всех видов рака щитовидной железы. Общая выживаемость при РЩЖ высока, и прогноз благоприятный, особенно при ПРЩЖ.

Большинство случаев ПРЩЖ характеризуются вялым течением и лечение заболевания включает широкий спектр вариантов, от активного наблюдения до радикальной операции с последующей аблации радиоактивным йодом (РАИ) [24]. Следовательно, основная клиническая задача состоит в том, чтобы стратифицировать пациентов по риску смертности или рецидива.

Частота выявления РЩЖ меняется с возрастом, но не так, как при других распространённых видах рака [3,34,15,16,18,30]. Неизвестно, почему пик заболеваемости приходится на средний возраст. Для объяснения этого наблюдения были выдвинуты две гипотезы: (1) более тщательная диагностика, приводящая к выявлению бессимптомных форм рака, и (2) реальное увеличение заболеваемости раком в среднем возрасте. Совокупность фактических данных свидетельствует о том, что значительный рост числа РЩЖ в последние десятилетия объясняется выявлением субклинических злокачественных заболеваний в результате более широкого применения диагностического тестирования [15,16]. Активно изучается вопрос о том, как это может по-разному повлиять на группу среднего возраста, и особенно на женщин (у которых непропорционально часто диагностируется РЩЖ). Общая распространённость РЩЖ при вскрытии составляет 11% среди людей, умерших от других причин [20]; вполне вероятно, что количество бессимптомных случаев рака растёт и достигает пика у людей среднего возраста. Также возможно, что существует биологическое объяснение более высокой частоты выявления РЩЖ в среднем возрасте [34].

В настоящее время изучается и неблагоприятный прогноз ПРЩЖ который связан с несколькими клинико-патологическими характеристиками, в том числе с пожилым возрастом, большим размером первичной опухоли, экстрагиреодным распространением, метастазами в лимфатических узлах и отдаленными метастазами. Таким образом, пациентам с этими факторами риска требуется агрессивное лечение, в то время как пациентам без этих факторов риска может быть достаточно лечения низкой интенсивности [24,23,2].

Заболеемость аутоиммунным тиреоидитом (АИТ), который считается одним из этиологических факторов развития ПРЩЖ также возросла в последние десятилетия [47]. Впервые взаимосвязь между АИТ и ПРЩЖ была описана Дейли в 1955 году который на протяжении десятилетий вызывала споры [14]. Джагурта и его коллеги сравнили распространённость АИТ у людей с ПРЩЖ и у людей с доброкачественными узлами щитовидной железы за последние 16 лет. Они обнаружили, что у пациентов с узлами щитовидной железы и аутоиммунным тиреоидитом вероятность злокачественных узлов щитовидной железы не выше, чем у людей без аутоиммунного тиреоидита [22]. Дель Рио и его коллеги провели проспективное когортное исследование с участием 9851 пациента, которым в период с 1995 по 2017 год была проведена оценка состояния узлов щитовидной железы [17]. Они показали, что у людей с АИТ значительно повышен риск злокачественных новообразований щитовидной железы.

Три возможных патогенных механизма могут объяснить причину развития ПРЩЖ при АИТ. Во-первых, воспалительная реакция создает благоприятную среду для злокачественной трансформации. Повреждение, наносимое цитокинами и факторами роста стромальным клеткам, приводит к изменениям в реактивности стромы, что, в свою очередь, может привести к злокачественной трансформации эпителиальных клеток [12]. Кроме того, инфильтрация иммунных клеток в щитовидную железу может способствовать аномальной репарации ДНК, тем самым вызывая рак [27]. Во-вторых, ТТГ является не только эндогенным стимулятором выработки гормонов щитовидной железы, но и фактором роста для клеток щитовидной железы. Повышенный уровень ТТГ у большинства пациентов с АИТ стимулирует фолликулярную гиперплазию эпителия, которая способствует развитию папиллярного рака щитовидной железы. В-третьих, в трансформации АИТ в папиллярный рак щитовидной железы может участвовать экспрессия некоторых онкогенов, таких как перестройка гена RET/PTC [40] и мутация p63 [56]. Напротив, мутация BRAF^{V600E}, которая обычно не сочетается с перестройкой гена RET/PTC [51], чаще встречается при ПРЩЖ без АИТ, что согласуется с результатами метаанализа [57].

Опухолевое микроокружение тесно связано с возникновением и развитием рака. Оно состоит из иммунных клеток, клеток стромы, цитокинов и хемокинов, которые оказывают про- или противоопухолевое действие. Интерлейкины — это небольшие белковые сигнальные молекулы, которые относятся к суперсемейству цитокинов и в основном вырабатываются Т-лимфоцитами, моноцитами, макрофагами и эндотелиальными клетками. Основные функции интерлейкинов включают обеспечение связи между клетками иммунной системы, регуляцию факторов транскрипции и контроль воспаления. Роль интерлейкинов в развитии рака была впервые описана Воге [53], и в последующие десятилетия многие исследования подтвердили, что интерлейкины, от IL-1 до IL-38, играют важную роль во многих видах рака, таких как рак молочной железы, гепатома, рак щитовидной железы и т. д. [19,58].

Пролиферация опухолевых клеток является важным этапом развития опухоли. Несколько исследований показали, что интерлейкины могут регулировать пролиферацию клеток рака щитовидной железы.

IL-1 — это основной провоспалительный цитокин, который в основном действует, вызывая каскад медиаторов, способствующих воспалению. Он вырабатывается как злокачественными клетками, так и клетками микроокружения. IL-1 включает в себя два активирующих цитокина IL-1 α и IL-1 β , а также ингибирующий цитокин — антагонист рецептора IL-1 (IL-1ra). IL-1 α и IL-1 β связываются с одним и тем же рецептором — рецептором IL-1 типа 1 (IL-1R) — и активируют нижестоящие сигнальные каскады, в конечном итоге стимулируя иммунные и воспалительные реакции [55]. Роль IL-1 в развитии рака была хорошо изучена [4], и было доказано, что IL-1 может регулировать пролиферацию клеток рака щитовидной железы с помощью различных

механизмов. Из-за различий в клеточных линиях рака щитовидной железы, используемых в разных исследованиях, результаты противоречивы. IL-1 α может способствовать пролиферации клеточной линии NIM1 ПРЦЖ посредством стимуляции каналов Ca²⁺ [25]. IL-1 также может подавлять пролиферацию клеточной линии NPA рака щитовидной железы, что отчасти связано с подавлением с-тус [32]. IL-1 β оказывает сильное противоопухолевое действие на клеточные линии ПРЦЖ [60,43] и фолликулярного рака щитовидной железы (ФРЦЖ) [35], подавляя пролиферацию и инвазивность. Кроме того, IL-1 β не оказывал антипролиферативного действия на клеточные линии анапластического рака щитовидной железы, что указывает на то, что папиллярные раковые клетки, избегающие противоопухолевого действия IL-1 β , могут быть на пути к анаплазии, что приводит к большей агрессивности рака щитовидной железы [43]. Однако механизмы этого процесса неясны, и необходимы дальнейшие исследования.

IL-6 — это плеiotропный цитокин, который при определенных условиях может оказывать как провоспалительное, так и противовоспалительное действие. В микроокружении опухоли IL-6 взаимодействует со своим рецептором и связывается с гликопротеином 130 клеточной мембраны-мишени, индуцируя выработку провоспалительных цитокинов для поддержания хронического воспаления. Кроме того, путь IL-6 может передавать положительные сигналы опухолевым клеткам, способствуя их пролиферации, инвазии и защите от апоптоза при раке. Опубликованные исследования показали, что у пациентов с доброкачественными и злокачественными новообразованиями щитовидной железы экспрессия IL-6 выше, чем у здоровых людей, и это связано с агрессивностью опухоли и низкой выживаемостью [46]. Кроме того, уровень IL-6 в сыворотке крови высок в предоперационных образцах сыворотки пациентов с ПРЦЖ и возвращается к нормальному уровню после операции [9]. Однако недавнее исследование показало, что IL-6 не позволяет отличить доброкачественные и злокачественные опухоли от здоровых людей [39]. Эта разница может быть обусловлена различными методами измерения интерлейкинов и размером образца.

IL-8 — это провоспалительный хемокин, который связан с хемотаксисом и дегрануляцией нейтрофилов. Биологические эффекты IL-8 опосредованы связыванием IL-8 с двумя рецепторами на поверхности клеток, CXCR1 и CXCR2. Повышенный синтез и секреция IL-8 опухолевыми клетками имеют более широкое значение для микроокружения опухоли, учитывая характерную экспрессию CXCR1 и CXCR2 на раковых клетках, эндотелиальных клетках и нейтрофилах/опухолеассоциированных макрофагах [54]. IL-8 — это первый хемокин, который, как было показано, секретируется тироцитами. Несмотря на то, что некоторые данные указывают на роль IL-8 как фактора, способствующего развитию опухоли при некоторых видах рака, существует мало подтверждений этому при раке щитовидной железы [48]. Кобавала и др. [33], измерили уровни IL-8 и IFN- α в сыворотке крови у 69 пациентов с заболеваниями щитовидной железы (32 с раком щитовидной железы) и сравнили эти значения с показателями 19 здоровых людей из контрольной группы. Они сообщили, что уровни IL-8 и IFN- α были выше у людей с заболеваниями щитовидной железы, чем у здоровых людей из контрольной группы. Кроме того, у пациентов с раком щитовидной железы уровень IL-8 в сыворотке крови показал значимую положительную корреляцию со стадией заболевания.

Эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП) — это процесс, при котором эпителиальные клетки теряют способность к адгезии и приобретают мезенхимальный фенотип, что позволяет неинвазивным опухолевым клеткам приобретать способность к инвазии и метастазированию [59]. Это важный этап успешной миграции и метастазирования опухолевых клеток. Некоторые интерлейкины способствуют процессу ЭМП при раке щитовидной железы, а затем усиливают агрессивность рака щитовидной железы. IL-8 необходим для опосредованного тучными клетками ЭМП при раке щитовидной железы через путь IL-8-Akt-Slug [54].

Чтобы поддерживать высокую пролиферацию раковых клеток, опухоли должны быстро развивать новую сосудистую сеть. Ангиогенез, образование новых кровеносных сосудов, является одним из важнейших этапов прогрессирования опухоли. NF- κ B является ключевым регулятором ангиогенеза при раке щитовидной железы [8], а IL-8 может быть важным эффектором сигнального пути NF- κ B при прогрессировании распространенного рака щитовидной железы [7]. IL-17 участвует в патогенезе воспалительных реакций и, как известно, индуцирует выработку IL-1 β и TNF- α в микроокружении опухоли [44]. Экспрессия IL-17

наблюдается в различных опухолевых тканях и считается наиболее важным проангиогенным медиатором [42]. Уровень экспрессии IL-17 выше при дифференциальном и медуллярном раке, чем при доброкачественных новообразованиях щитовидной железы [21], что позволяет предположить, что IL-17 тесно связан с агрессивностью рака щитовидной железы, а проангиогенный эффект IL-17 может играть роль в этом процессе. Однако ни в одном исследовании не сообщалось о проангиогенном эффекте IL-17 при раке щитовидной железы.

Результаты исследований уровня IL-8 в сыворотке крови при раке щитовидной железы противоречивы. В некоторых исследованиях было установлено, что уровень IL-8 в сыворотке крови при заболеваниях щитовидной железы ниже, чем у здоровых людей [46], в то время как в других исследованиях было установлено, что уровень экспрессии IL-8 в сыворотке крови пациентов с ПРЩЖ выше, чем у здоровых людей [9]. Кроме того, в недавнем исследовании [39] сообщалось, что по сравнению с группами пациентов с доброкачественными заболеваниями щитовидной железы при раке щитовидной железы наблюдалась более высокая концентрация IL-8. Методы измерения и размер образца в этих исследованиях различаются, что указывает на необходимость проведения многоцентрового исследования с большой выборкой для определения уровня экспрессии IL-8 в сыворотке крови при раке щитовидной железы.

Уровень других интерлейкинов в сыворотке крови также может быть использован для дифференциации доброкачественных и злокачественных заболеваний щитовидной железы. Уровни IL-7, IL-10 и IL-13 в сыворотке крови выше при заболеваниях щитовидной железы, чем у здоровых людей [46]. Однако недавнее исследование [39] показало, что концентрация IL-10 в сыворотке крови не позволяет отличить доброкачественные и злокачественные заболевания от здоровых. Кроме того, концентрация IL-35 в сыворотке крови при раке щитовидной железы ниже, чем при аденоме щитовидной железы, что указывает на то, что IL-35 можно использовать для дифференциации рака и аденомы щитовидной железы [39]. Несмотря на то, что сывороточные интерлейкины могут использоваться для дифференциации доброкачественных и злокачественных заболеваний щитовидной железы, они могут неточно отражать фактический уровень их экспрессии в тканях щитовидной железы. Таким образом, исследования уровня экспрессии интерлейкинов в тканях щитовидной железы по-прежнему необходимы. Предыдущие исследования показали, что экспрессия IL-6 значительно снижена в тканях недифференцированного рака щитовидной железы [6]. Кроме того, в тканях папиллярного рака щитовидной железы наблюдался самый высокий уровень экспрессии IL-6, в то время как в тканях фолликулярного и анапластического рака щитовидной железы экспрессия IL-6 была неизменно отрицательной [49]. По сравнению с доброкачественными или нормальными тканями щитовидной железы, в тканях папиллярного рака щитовидной железы наблюдалась более высокая экспрессия IL-13 [61], а в тканях фолликулярного и анапластического рака щитовидной железы — более высокая экспрессия IL-17 [29] и IL-23 [21]. Кроме того, экспрессия IL-32 [45] в тканях рака щитовидной железы также выше, чем в доброкачественных тканях щитовидной железы.

Метастазирование в лимфатические узлы является наиболее распространенным типом метастазирования рака щитовидной железы. У большинства пациентов на момент постановки диагноза обнаруживаются множественные метастазы в лимфатических узлах. Сообщается, что интерлейкины тесно связаны с метастазированием рака щитовидной железы в лимфатические узлы. Уровень экспрессии IL-8 выше в тканях рака щитовидной железы с метастазами в лимфатических узлах, чем в тканях без метастазов в лимфатических узлах [36]. Полиморфизм генов свидетельствует о том, что IL-8 может способствовать метастазированию в лимфатические узлы при ДРЩЖ [31], а IL-1 β может вызывать метастазирование в лимфатические узлы при ПРЩЖ [5].

Мутации RET ответственны за развитие рака у человека [28]. Стимуляция RET его лигандом GDNF вызывает выработку IL-8 при раке щитовидной железы [26]. В животной модели при медуллярном раке щитовидной железы снижение уровня IL-8 в сыворотке крови вызывается ингибитором RET сунитинибом [11]. IL-8 способствует пролиферации, выживанию, инвазии и ангиогенезу опухоли. Таким образом, ингибирование активации RET при раке щитовидной железы, которое приводит к снижению секреции IL-8, может быть эффективной стратегией лечения рака щитовидной железы. Снижение экспрессии IL-8 может быть использовано для

оценки лечебного эффекта ингибирования RET. Постепенно становится очевидным, что раковые стволовые клетки (РСК) способствуют росту опухоли, метастазированию, рецидиву и лекарственной устойчивости. РСК в образцах АРЩЖ более многочисленны, чем в образцах ДРЩЖ [56]. В образцах ПРЩЖ человека наблюдалась значимая корреляция между плотностью тучных клеток (ТК) и свойствами стволовых клеток. Сообщается, что МС-зависимый путь IL-8–Akt–Slug поддерживает ЕМТ/стволовость раковых клеток щитовидной железы [52]. Следовательно, ось IL-8–CXCR1/2 может быть использована в качестве таргетной терапии при прогрессирующем раке щитовидной железы.

Заключение

Таким образом, фундаментальные исследования подтвердили, что интерлейкины играют важную роль в развитии рака щитовидной железы посредством различных потенциальных механизмов. Некоторые интерлейкины оказывают противоопухолевое действие, в то время как большинство из них оказывают проопухолевое действие. Интерлейкины имеют многообещающее будущее в клинической практике и в лечении злокачественных новообразований в щитовидной железе. Они повышают точность диагностики и предлагают новые подходы к лечению карцином щитовидной железы. Кроме того, интерлейкины могут использоваться в качестве биомаркеров для выявления рецидивов и служить прогностическими факторами при раке щитовидной железы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Adam M. A. et al. Extent of surgery for papillary thyroid cancer is not associated with survival: an analysis of 61,775 patients //Annals of surgery. – 2014. – Т. 260. – №. 4. – С. 601-607.
2. Adam M. A. et al. Presence and number of lymph node metastases are associated with compromised survival for patients younger than age 45 years with papillary thyroid cancer //Journal of Clinical Oncology. – 2015. – Т. 33. – №. 21. – С. 2370-2375.)
3. Aschebrook-Kilfoy B. et al. Thyroid cancer incidence patterns in the United States by histologic type, 1992–2006 //Thyroid. – 2011. – Т. 21. – №. 2. – С. 125-134.
4. Baker K. J., Houston A., Brint E. IL-1 family members in cancer; two sides to every story //Frontiers in immunology. – 2019. – Т. 10. – С. 1197.
5. Ban J. Y. et al. Interleukin-1 beta polymorphisms are associated with lymph node metastasis in Korean patients with papillary thyroid carcinoma //Immunological Investigations. – 2012. – Т. 41. – №. 8. – С. 888-905.
6. Basolo F. et al. Reduced expression of interleukin 6 in undifferentiated thyroid carcinoma: in vitro and in vivo studies //Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research. – 1998. – Т. 4. – №. 2. – С. 381-387.
7. Bauerle K. T. et al. Nuclear factor κ B-dependent regulation of angiogenesis, and metastasis in an in vivo model of thyroid cancer is associated with secreted interleukin-8 //The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2014. – Т. 99. – №. 8. – С. E1436-E1444.
8. Bauerle K. T., Schweppe R. E., Haugen B. R. Inhibition of nuclear factor-kappa B differentially affects thyroid cancer cell growth, apoptosis, and invasion //Molecular Cancer. – 2010. – Т. 9. – С. 1-13.
9. Beksac K. et al. Evaluation of proinflammatory cytokine and neopterin levels in women with papillary thyroid carcinoma //The International journal of biological markers. – 2016. – Т. 31. – №. 4. – С. 446-450.
10. Blomberg M. et al. Thyroid cancer in Denmark 1943–2008, before and after iodine supplementation //International journal of cancer. – 2012. – Т. 131. – №. 10. – С. 2360-2366
11. Broutin S. et al. Identification of soluble candidate biomarkers of therapeutic response to sunitinib in medullary thyroid carcinoma in preclinical models //Clinical Cancer Research. – 2011. – Т. 17. – №. 7. – С. 2044-2054.
12. Büyükaşık O. et al. The association between thyroid malignancy and chronic lymphocytic thyroiditis: should it alter the surgical approach? //Endokrynologia Polska. – 2011. – Т. 62. – №. 4. – С. 303-308.
13. Craig S. J. et al. The identification of intraoperative risk factors can reduce, but not exclude, the need for completion thyroidectomy in low-risk papillary thyroid cancer patients //Thyroid. – 2020. – Т. 30. – №. 2. – С. 222-228.,
14. DAILEY M. E., LINDSAY S., SKAHEN R. Relation of thyroid neoplasms to Hashimoto disease of the thyroid gland //AMA archives of surgery. – 1955. – Т. 70. – №. 2. – С. 291-297.
15. Davies L., Welch H. G. Current thyroid cancer trends in the United States //JAMA otolaryngology–head & neck surgery. – 2014. – Т. 140. – №. 4. – С. 317-322.

16. Davies L., Welch H. G. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002 //Jama. – 2006. – T. 295. – №. 18. – C. 2164-2167.
17. Del Rio P. et al. Is there a correlation between thyroiditis and thyroid cancer? //Endocrine. – 2019. – T. 66. – C. 538-541.
18. Enewold L. et al. Rising thyroid cancer incidence in the United States by demographic and tumor characteristics, 1980-2005 //Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention. – 2009. – T. 18. – №. 3. – C. 784-791.
19. Fasoulakis Z. et al. Interleukins associated with breast cancer //Cureus. – 2018. – T. 10. – №. 11. – C. e3549.
20. Furuya-Kanamori L. et al. Prevalence of differentiated thyroid cancer in autopsy studies over six decades: a meta-analysis //Journal of Clinical Oncology. – 2016. – T. 34. – №. 30. – C. 3672-3679.
21. Galano Carvalho D. F. et al. High IL-17 expression is associated with an unfavorable prognosis in thyroid cancer //Oncology letters. – 2017. – T. 13. – №. 3. – C. 1925-1931.
22. Giagourta I. et al. Autoimmune thyroiditis in benign and malignant thyroid nodules: 16-year results //Head & neck. – 2014. – T. 36. – №. 4. – C. 531-535
23. Haddad R. I. et al. NCCN guidelines insights: thyroid carcinoma, version 2.2018 //Journal of the National Comprehensive Cancer Network. – 2018. – T. 16. – №. 12. – C. 1429-1440.
24. Haugen B. R. et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer //Thyroid. – 2016. – T. 26. – №. 1. – C. 1-133.
25. Inokuchi N. et al. Stimulatory Effect of Interleukin-1 α on Proliferation through a Ca²⁺/Calmodulindependent Pathway of a Human Thyroid Carcinoma Cell Line, NIM 1 //Japanese journal of cancer research. – 1995. – T. 86. – №. 7. – C. 670-676.
26. Iwahashi N. et al. Activation of RET tyrosine kinase regulates interleukin-8 production by multiple signaling pathways //Biochemical and Biophysical Research Communications. – 2002. – T. 294. – №. 3. – C. 642-649.
27. Jankovic B., Le K. T., Hershman J. M. Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid carcinoma: is there a correlation? //The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2013. – T. 98. – №. 2. – C. 474-482
28. Jhiang S. M. The RET proto-oncogene in human cancers //Oncogene. – 2000. – T. 19. – №. 49. – C. 5590-5597.
29. Jiang X. L. et al. Expression of microRNA-221 and IL-17 in papillary thyroid carcinoma and correlation with clinicopathologic features //Zhonghua Bing li xue za zhi= Chinese Journal of Pathology. – 2017. – T. 46. – №. 3. – C. 160-165.
30. Kilfoy B. A. et al. Gender is an age-specific effect modifier for papillary cancers of the thyroid gland //Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention. – 2009. – T. 18. – №. 4. – C. 1092-1100.
31. Kilic I. et al. Investigation of VEGF and IL-8 Gene Polymorphisms in Patients with Differentiated Thyroid Cancer //Clinical laboratory. – 2016. – T. 62. – №. 12. – C. 2319-2325.
32. Kimura H. et al. Interleukin-1 inhibits human thyroid carcinoma cell growth //The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 1992. – T. 75. – №. 2. – C. 596-602.
33. Kobawala T. P. et al. Clinical utility of serum interleukin-8 and interferon-alpha in thyroid diseases //Journal of thyroid research. – 2011. – T. 2011. – №. 1. – C. 270149.
34. Lim H. et al. Trends in thyroid cancer incidence and mortality in the United States, 1974-2013 //Jama. – 2017. – T. 317. – №. 13. – C. 1338-1348.
35. Lin J. D. et al. The role of cytokines and retinoic acid in the regulation of human thyroid cancer cell growth //Cytokine. – 1998. – T. 10. – №. 7. – C. 536-539.
36. Liotti F. et al. Interleukin-8, but not the related chemokine CXCL1, sustains an autocrine circuit necessary for the properties and functions of thyroid cancer stem cells //Stem cells. – 2017. – T. 35. – №. 1. – C. 135-146.
37. Londero S. C. et al. Papillary thyroid carcinoma in Denmark, 1996–2008: outcome and evaluation of established prognostic scoring systems in a prospective national cohort //Thyroid. – 2015. – T. 25. – №. 1. – C. 78-84.
38. Lu Y., Yuan Y. Serum level of interleukin-17 and interleukin-35 as a biomarker for diagnosis of thyroid cancer //Journal of cancer research and therapeutics. – 2015. – T. 11. – №. Suppl 2. – C. S209-S211.

39. Martins M. B. et al. Serum interleukin measurement may help identify thyroid cancer patients with active disease //Clinical biochemistry. – 2018. – Т. 52. – С. 1-7.
40. McLeod D. S. A. et al. Thyrotropin and thyroid cancer diagnosis: a systematic review and dose-response meta-analysis //The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2012. – Т. 97. – №. 8. – С. 2682-2692.
41. Nicolson N. G. et al. Immune cell infiltrate-associated dysregulation of DNA repair machinery may predispose to papillary thyroid carcinogenesis //Surgery. – 2020. – Т. 167. – №. 1. – С. 66-72.
42. Numasaki M., Lotze M. T., Sasaki H. Interleukin-17 augments tumor necrosis factor- α -induced elaboration of proangiogenic factors from fibroblasts //Immunology letters. – 2004. – Т. 93. – №. 1. – С. 39-43.
43. Ohta K. et al. Antitumor actions of cytokines on new human papillary thyroid carcinoma cell lines //The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 1996. – Т. 81. – №. 7. – С. 2607-2612.
44. Ouyang W., Kolls J. K., Zheng Y. The biological functions of T helper 17 cell effector cytokines in inflammation //Immunity. – 2008. – Т. 28. – №. 4. – С. 454-467.
45. Plantinga T. S. et al. A promoter polymorphism in human interleukin-32 modulates its expression and influences the risk and the outcome of epithelial cell-derived thyroid carcinoma //Carcinogenesis. – 2013. – Т. 34. – №. 7. – С. 1529-1535.
46. Provatopoulou X. et al. Interleukins as markers of inflammation in malignant and benign thyroid disease //Inflammation Research. – 2014. – Т. 63. – С. 667-674.
47. Rizzo M. et al. Increased annual frequency of Hashimoto's thyroiditis between years 1988 and 2007 at a cytological unit of Sicily //Annales d'endocrinologie. – Elsevier Masson, 2010. – Т. 71. – №. 6. – С. 525-534.
48. Rotondi M., Coperchini F., Chiovato L. CXCL8 in thyroid disease: from basic notions to potential applications in clinical practice //Cytokine & growth factor reviews. – 2013. – Т. 24. – №. 6. – С. 539-546.
49. Ruggeri R. M. et al. Co-expression of interleukin-6 (IL-6) and interleukin-6 receptor (IL-6R) in thyroid nodules is associated with co-expression of CD30 ligand/CD30 receptor //Journal of endocrinological investigation. – 2002. – Т. 25. – С. 959-966.
50. Todaro M. et al. Tumorigenic and metastatic activity of human thyroid cancer stem cells //Cancer research. – 2010. – Т. 70. – №. 21. – С. 8874-8885.
51. Unger P. et al. Expression of p63 in papillary thyroid carcinoma and in Hashimoto's thyroiditis: a pathobiologic link? //Human pathology. – 2003. – Т. 34. – №. 8. – С. 764-769.
52. Visciano C. et al. Mast cells induce epithelial-to-mesenchymal transition and stem cell features in human thyroid cancer cells through an IL-8–Akt–Slug pathway //Oncogene. – 2015. – Т. 34. – №. 40. – С. 5175-5186
53. Vose B. M. Expansion of autorecognitive cytotoxic effectors in human cancer by T cell growth factor (Interleukin 2) 1 //Archiv fur Geschwulstforschung. – 1981. – Т. 51. – №. 4. – С. 317-326.
54. Waugh D. J. J., Wilson C. The interleukin-8 pathway in cancer //Clinical cancer research. – 2008. – Т. 14. – №. 21. – С. 6735-6741.
55. Weber A., Wasiliew P., Kracht M. Interleukin-1 (IL-1) pathway //Science signaling. – 2010. – Т. 3. – №. 105. – С. cm1-cm1.
56. Wirtschafter A. et al. Expression of the RET/PTC fusion gene as a marker for papillary carcinoma in Hashimoto's thyroiditis //The Laryngoscope. – 1997. – Т. 107. – №. 1. – С. 95-100.
57. Xu J. et al. Hashimoto's Thyroiditis: A" Double-Edged Sword //Thyroid Carcinoma. Front Endocrinol. – 2022. – Т. 6. – №. 13. – С. 801925.
58. Yang H., Xuefeng Y., Jianhua X. Systematic review of the roles of interleukins in hepatocellular carcinoma //Clinica Chimica Acta. – 2020. – Т. 506. – С. 33-43.
59. Yang J., Weinberg R. A. Epithelial-mesenchymal transition: at the crossroads of development and tumor metastasis //Developmental cell. – 2008. – Т. 14. – №. 6. – С. 818-829.
60. Yip I. et al. Antitumor actions of interferon-gamma and interleukin-1 beta on human papillary thyroid carcinoma cell lines //The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 1995. – Т. 80. – №. 5. – С. 1664-1669.
61. Zhao Z. F. et al. Genetic copy number alterations and IL-13 expression differences in papillary thyroid cancers and benign nodules //Endocrine. – 2009. – Т. 36. – С. 155-160.

Поступила 20.06.2025