



ОПУХОЛИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ВЗАИМОСВЯЗЬ С МИКРОЭЛЕМЕНТАМИ, ОЖИРЕНИЕМ И ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ

Базарова Сабина Зафаровна

студентка Самаркандского Государственного Медицинского Университета

Рахмоналиева Мохижамол Ойбековна

студентка Самаркандского Государственного Медицинского Университета

Джураева Зилола Арановна

Научный руководитель: Ассистент кафедры Эндокринологии СамГМУ

Аннотация: В последние годы отмечается рост распространенности узловых новообразований щитовидной железы (ЩЖ). Установлена роль внешних факторов, запускающих онкогенез в ЩЖ, к числу которых относятся канцерогены, мутагены, оксидативный стресс. В настоящее время изучается роль нарушений микроэлементного состава организма, ожирения, высоких концентраций инсулина и инсулинорезистентности (ИР) в запуске сигнальных путей онкогенеза в клетках ЩЖ. В обзоре обсуждается роль дисбаланса микроэлементов, несбалансированного питания, ожирения и ИР в развитии опухолей ЩЖ. Авторами обсуждается положительное влияние метформина на функцию ЩЖ у пациентов с ИР и гипотиреозом, поскольку известно, что метформин гидрохлорид (метформин) может оказывать онкопротективное действие. Предстоит дальнейшее изучение роли указанных групп препаратов в лечении и профилактике онкогенеза ЩЖ.

Ключевые слова: онкогенез, ожирение, инсулинорезистентность, метформин гидрохлорид (метформин).

Введение: Известно, что рак ЩЖ — самый распространенный злокачественный процесс эндокринной системы, его доля в общей структуре всех злокачественных новообразований эндокринной системы составляет до 90% [1,2]. В последние десятилетия отмечается рост распространенности избыточной массы тела и ожирения среди населения, что в большинстве случаев связано с избыточным поступлением питательных веществ и калорий в организм, а также несбалансированным поступлением микроэлементов с пищей. Ведутся поиски взаимосвязи ожирения, дисбаланса нутриентов и микроэлементов, поступающих с пищей, с развитием онкологических заболеваний, в том числе опухолей ЩЖ. Однако данный вопрос пока остается нерешенным и требует более детального изучения. Также до настоящего времени открыт вопрос о ранней дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных опухолей ЩЖ, не изучена возможность прогрессирования доброкачественного узлового образования ЩЖ в злокачественный процесс и не разработана первичная профилактика рака



ЩЖ. К настоящему времени ведущей концепцией онкогенеза ЩЖ является комплексное влияние канцерогенных и мутагенных факторов, оксидативного стресса, также обсуждается роль дисбаланса микроэлементов, несбалансированного питания, ожирения и инсулинорезистентности (ИР).

Роль микроэлементов в развитии опухолей ЩЖ

Предполагают, что одной из вероятных причин развития неоплазий ЩЖ является дефицит йода: при уменьшении содержания йода в тироцитах снижается уровень йодлактонов, блокирующих продукцию ростовых факторов, что приводит к гиперплазии и формированию узлов в ЩЖ [3]. На развитие и прогрессирование опухолей ЩЖ может влиять комплексный дисбаланс микроэлементов: селена, цинка, меди, железа и др [4, 5]. При пониженном потреблении селена возникает дефицит соединений селена, участвующих в защите клеток от окислительного стресса. Кроме того, селен входит в состав онкосупрессивного белка р53, блокирующего пролиферацию и стимулирующего репарацию ДНК и, при необратимых процессах, запускающего апоптоз поврежденных клеток. Низкий уровень цинка сопровождается нарушением процессов деления, дифференцировки, апоптоза клеток и дисбалансом в антиоксидантной защите путем нарушения работы фермента супероксиддисмутаза. Установлено, что цинк так же, как и селен, входит в состав онкосупрессивного белка р53. Показано, что присутствие цинка положительно влияет на функцию белка р53 в клетках злокачественной опухоли ЩЖ, что способствует поддержанию контроля над онкогенезом. Избыток меди сопряжен с онкогенной мутацией *V600E* в гене *BRAF*, запускающей онкогенез в ЩЖ по пути RAS/RAF/MEK. С другой стороны, медь входит в состав ферментов антиоксидантной защиты: цитохромоксидазы С, Cu-Zn-супероксиддисмутаза, антиоксидантного белка 1, церулоплазмина [5]. Только при достаточном уровне меди организм защищен от развития опухолей ЩЖ. Железо играет ключевую роль в процессах пролиферации и роста клеток: входит в состав ферментов, участвующих в синтезе нуклеиновых кислот и процессах клеточного деления и энергетического обмена, а также в состав ферментов (пероксидазы, каталазы, цитохрома), защищающих от окислительного стресса.

Роль ожирения, инсулина и ИР в онкогенезе

Молекулярные механизмы, связывающие ожирение с развитием рака, сложны и до сих пор полностью не изучены. Высококалорийное питание и положительный энергетический баланс способствуют пролиферации клеток опухоли и ее прогрессированию вследствие ИР, гиперинсулинемии и повышения уровня инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) [6]. ИР связана с нарушением передачи сигнала от инсулина к клетке и/или неадекватной реакцией клеток на действие инсулина. Известно, что при висцеральном ожирении более высокие концентрации инсулина обладают



митогенными эффектами, осуществляемыми путем активации данного сигнального пути, что продемонстрировано при многих злокачественных опухолях и ассоциировано с агрессивным течением заболевания [8, 9]. Косвенное влияние высоких концентраций инсулина на онкогенез связано с действием инсулина на синтез циркулирующих ростовых факторов, в частности ИФР-1.

Инсулин, кроме усиления синтеза ИФР-1, также снижает внутрипеченочный синтез белков, связывающих ИФР-1, что приводит к увеличению в плазме уровня свободного ИФР-1 и его метаболических эффектов. Конечным эффектом высоких концентраций инсулина и ИФР-1 являются активация митоза и синтеза ДНК, пролиферация и дифференцировка клеток, блокирование апоптоза в фолликулярных клетках ЩЖ, что сопровождается пятикратным ростом риска возникновения фолликулярной неоплазии ЩЖ [6, 8, 10]. Избыточная продукция ИФР-1 и его рецептора обнаружена в тканях фолликулярной аденомы и рака ЩЖ [8, 10].

Коррекция ИР в профилактике развития опухолей ЩЖ

При лечении ожирения и связанной с ним ИР эндокринологи отдают приоритет снижению массы тела путем изменения образа жизни: соблюдения диеты и физической активности [7]. При неэффективности немедикаментозных методов лечения показана медикаментозная терапия. Ведущими препаратами в лечении ожирения в сочетании с ИР являются бигуаниды (метформин).

На сегодняшний день метформин гидрохлорид (метформин) является наиболее часто назначаемым препаратом при лечении ассоциированного с ожирением сахарного диабета 2 типа и нарушениями углеводного обмена [7]. Это обусловлено метаболическими эффектами метформин гидрохлорида (метформин), который повышает чувствительность тканей к инсулину, усиливая связывание инсулина с его рецептором на мембране клетки, активируя фосфорилирование остатков тирозина инсулиновых рецепторов и увеличивая их количество. Кроме того, метформин гидрохлорид (метформин) повышает активность протеинкиназы В, отвечающей за влияние инсулина на обмен веществ [7].

Согласно данным литературы метформин гидрохлорид (метформин) может оказывать онкопротективное действие, подавляя пролиферативные процессы и онкогенез. Кроме того, метформин может регулировать клеточное старение и апоптоз [11].

Заключение: Патогенез опухолей ЩЖ является сложнейшим, до конца не изученным процессом. В настоящее время определена роль влияния внешних факторов, запускающих онкогенез в ЩЖ, к числу которых относится оксидативный стресс. Изучается роль нарушения микроэлементного состава в организме, ожирения, высоких концентраций инсулина и ИР в запуске сигнальных путей онкогенеза в клетках ЩЖ. Появились доказательства





взаимосвязи указанных механизмом между собой, совместном влиянии и потенцировании друг друга в процессе онкогенеза в ЩЖ, а также появляются предпосылки к управлению этим сложным процессом с использованием метформин гидрохлорида (метформин) и микроэлементов. Предстоит дальнейшее изучение препаратов группы бигуанидов и добавок микроэлементов для лечения и профилактики онкогенеза ЩЖ.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Петров В.Г., Нелаева А.А., Якимов С.Я. и др. Фолликулярная аденома щитовидной железы. Сибирский онкологический журнал. 2006;S1:80–81. [Petrov V.G., Nelaeva A.A., Yakimov S.Ya. et al. Follicular adenoma of the thyroid gland. Siberian Journal of Oncology. 2006;S1:80–81 (in Russ.)].
2. McHenry C.R., Phitayakorn R. Follicular adenoma and carcinoma of the thyroid gland. *Oncologist*. 2011;16(5):585–593. DOI: 10.1634/theoncologist.2010-0405.
3. Ванушко В.Э., Фадеев В.В. Узловой зоб. Эндокринная хирургия. 2012;6(4):11–16. [Vanushko V.E., Fadeev V.V. Nodular goiter. *Endokrinnaya khirurgiya*. 2012;6(4):11–16 (in Russ.)].
4. Averyand J.C., Hoffmann P.R. Selenium, Selenoproteins, and Immunity. *Nutrients*. 2018;10(9):1203. DOI: 10.3390/nu10091203.
5. Камилова Н.М., Садыхов Н.М., Алиев Ч.С. Диагностическое и прогностическое значение изучения влияния цинка, меди и селена на состояние здоровья человека. *Биомедицина*. 2016;4:71–77. [Kamilova N.M., Sadikhov N.M., Aliev Ch.S. Diagnostic and prognostic value of studying the effect of zinc, copper and selenium on human health. *Biomedicine*. 2016;4:71–77 (in Russ.)].
6. De Pergola G., Silvestris F. Obesity as a major risk factor for cancer. *J Obes*. 2013;2013:291546. DOI: 10.1155/2013/291546.
7. Барсукова И.А., Демина А.А. Ожирение и инсулинорезистентность: механизмы развития и пути коррекции. *РМЖ*. 2021;2:26–30. [Barsukova I.A., Demina A.A. Obesity and insulin resistance: mechanisms of development and ways of correction. *RMJ*. 2021;2:26–30 (in Russ.)].
8. Malaguarnera R., Morcavallo A., Belfiore A. The insulin and igf-I pathway in endocrine glands carcinogenesis. *J Oncol*. 2012;2012:635614. DOI: 10.1155/2012/635614.
9. Михаленко Е.П., Щаюк А.Н., Кильчевский А.В. Сигнальный пути: механизм регуляции пролиферации и выживаемости опухолевых клеток. *Молекулярная и прикладная генетика*. 2019;26:145–157. [Mikhalenko E.P., Shchayuk A.N., Kilchevsky A.V. Signaling pathways: the mechanism of regulation of proliferation and survival of tumor cells. *Molekulyarnaya i prikladnaya genetika*. 2019;26:145–157 (in Russ.)].



10. Osher E., Macaulay V.M. Therapeutic Targeting of the IGF Axis. *Cells*. 2019;8(8):895. DOI: 10.3390/cells8080895.

11. Вербовой А.Ф., Вербовая Н.И., Ломонова Т.В., Долгих Ю.А. Метформин: время расширять показания? *РМЖ*. 2021;2:37–41. [Verbovoy A.F., Verbovaya N.I., Lomonova T.V., Dolgikh Yu.A. Metformin: time to expand the indications? *RMJ*. 2021;2:37–41 (in Russ.)].