

УДК: 616.441-002-006.6:616.98:578.834.1

DOI: 10.29039/2224-6444-2025-15-4-55-61

ДИНАМИКА ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ И КАНЦЕРОГЕНЕЗА В ТКАНИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ У ЛИЦ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19

Хабаров О. Р., Зима Д. В., Асанова Э. Р., Макалиш Т. П., Зяблицкая Е. Ю.

Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С. И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» (Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского»), 295051, бул. Ленина, 5/7, Симферополь, Россия

Для корреспонденции: Зяблицкая Евгения Юрьевна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории, Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: evgu79@mail.ru

For correspondence: Evgeniia Yu. Ziablitskaya, MD, Leading Researcher at the Central Research Laboratory, Order of the Red Banner of Labor Medical Institute named after S. I. Georgievsky V. I. Vernadsky Crimean Federal University (Medical Institute named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU), e-mail: evgu79@mail.ru

Information about authors:

Khabarov O. R., <https://orcid.org/0000-0001-7795-5882>

Zima D. V., <https://orcid.org/0000-0003-4732-0311>

Asanova E. R., <https://orcid.org/0009-0001-0409-3297>

Makalish T. P., <https://orcid.org/0000-0002-1862-6816>

Zyablitskaya E. Yu., <http://orcid.org/0000-0001-8216-4196>

РЕЗЮМЕ

Целью данной работы стало изучение динамики иммуногистохимических маркеров воспаления и канцерогенеза в ткани щитовидной железы в норме и при патологии у лиц, перенесших COVID-19. Материал и методы. Включено в исследование 80 пациенток (все женщины), проходивших хирургическое лечение в Многопрофильной клинической больнице Святого Луки, г. Симферополя с верифицированными диагнозами: 1 – папиллярный рак щитовидной железы (N=40), 2 – аутоиммунный тиреоидит (анамнез более 5 лет) (N=40). Среди каждой группы пациентов выделены по две подгруппы (по N=20): 1 – перенесшие средней тяжести и тяжелую форму COVID-19 с пневмонией и лечением в условиях стационара, 2 – не болевшие COVID-19, возможно перенесшие заболевание субклинически или вакцинированные (составили группы сравнения). С целью изучения особенностей и механизмов патогенного действия вируса SARS-CoV-2 у пациенток с указанными диагнозами была проведена оценка экспрессии маркеров CD4, CD8, CD20, CD68, CD138, маркера ангиогенеза VEGF, маркеров регуляции клеточного цикла Cyclin D1, p53, TG, TPO, рецептора CD95 в ткани щитовидной железы методом иммуногистохимии. Результаты. Отмечались статистически значимые отличия в экспрессии изучаемых маркеров. В частности, в группе с АИТ наблюдалось высокое содержание Т-регуляторных клеток и В-лимфоцитов, инфильтрирующих ткань железы, в то время как в группе с раком численность лимфоцитов была крайне мала, зато отмечалось нарушение клеточного цикла с накоплением белков CyclinD1 и p53. У пациенток, перенесших COVID-19, наблюдалось существенное увеличение численности инфильтрирующих ткань железы лимфоцитов, смещение иммунного ответа в сторону клеточного звена иммунитета, более сильное нарушение клеточного цикла и ферментативной системы тироцитов. Схожие процессы наблюдали и в ткани опухоли щитовидной железы, носящие признаки потери клетками дифференцировки и способности синтезировать характерные для тироцитов белки, что носит неблагоприятный прогноз для пациента. Заключение. Таким образом, инфицирование организма вирусом Sars-CoV-2 приводит к усилению иммунных процессов и нарушению дифференцировки и функционирования клеток, провоцируя развитие аутоиммунных и опухолевых заболеваний щитовидной железы.

Ключевые слова: папиллярный рак щитовидной железы, аутоиммунный тиреоидит, воспаление, онкогенез, COVID-19, иммуногистохимия.

DYNAMICS OF IMMUNOHISTOCHEMICAL MARKERS OF INFLAMMATION AND CARCINOGENESIS IN THYROID TISSUE IN NORMAL AND PATHOLOGICAL CONDITIONS IN PATIENTS WITH COVID-19

Khabarov O. R., Zima D. V., Asanova E. R., Makalish T. P., Zyablitskaya E. Yu.

Medical Institute named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

SUMMARY

The aim of this work was to study the dynamics of immunohistochemical markers of inflammation and carcinogenesis in thyroid tissue under normal and pathological conditions in patients with COVID-19. Material and methods. The study included 80 patients (all women) undergoing surgical treatment at the Multidisciplinary Clinical Hospital of St. Luke, Simferopol, with verified diagnoses: 1) papillary thyroid cancer (N=40), 2) autoimmune thyroiditis (history of more than 5 years) (N=40). Two subgroups (N=20) were identified among each group of patients: 1) those who had

moderate to severe COVID-19 with pneumonia and hospital treatment, 2) those who had not had COVID-19, possibly those who had suffered the disease subclinically or had been vaccinated (comparison groups were formed). To study the features and mechanisms of the pathogenic effect of the SARS-CoV-2 virus in patients with these diagnoses, the expression of CD4, CD8, CD20, CD68, CD138 markers, VEGF angiogenesis markers, Cyclin D1, p53, TG, TPO cell cycle regulation markers, CD95 receptor in thyroid tissue was evaluated by immunohistochemistry. Results. Statistically significant differences in the expression of the studied markers were noted. In particular, in the group with AIT, there was a high content of T-regulatory cells and B-lymphocytes infiltrating the gland tissue, while in the group with cancer, the number of lymphocytes was extremely small, but there was a violation of the cell cycle with the accumulation of CyclinD1 and p53 proteins. In patients who suffered from COVID-19, there was a significant increase in the number of lymphocytes infiltrating the gland tissue, a shift in the immune response towards the cellular component of the immune system, and a more severe disruption of the cell cycle and the enzymatic system of thyrocytes. Similar processes were observed in thyroid tumor tissue, which showed signs of cell loss of differentiation and the ability to synthesize proteins characteristic of thyrocytes, which led to an unfavorable prognosis for the patient. Conclusion. Infection of the body with the Sars-CoV-2 virus leads to increased immune processes and disruption of cell differentiation and function, inducing the development of autoimmune and tumor diseases of the thyroid gland.

Key words: papillary thyroid cancer, autoimmune thyroiditis, inflammation, oncogenesis, COVID-19, immunohistochemistry.

В настоящее время папиллярный рак щитовидной железы (ПРЩЖ) является бесспорным лидером среди злокачественной опухолевой патологии, опережающим по показателю прироста заболеваемости все остальные формы и локализации рака [1]. По показателям заболеваемости он лидирует только среди опухолей эндокринной системы, а вот темпы прироста во всех половозрастных группах по данным GLOBOCAN и Российским данным, обобщаемым А. Д. Каприным, на протяжении более 10 лет вызывают настороженность, активируя программы скрининга и направления организации здравоохранения [2]. Интерес исследователей к патогенезу и онкогенным механизмам развития ПРЩЖ также возрос с 2020 года по настоящее время в связи с изменением заболеваемости хирургической патологии щитовидной железы в период пандемии [3]. Сейчас ключевыми этиологическими факторами считают наследственную предрасположенность и мутационную нагрузку (по мутациям TP53, BRAF и NRAS), генетические поломки вследствие лучевого поражения, хроническое воспаление, стресс, иммуносупрессию, патогенное влияние вируса [4].

Не менее важным является изучение аутоиммунного тиреоидита (АИТ) - на протяжении нескольких десятков лет он вызывает интерес как предраковое заболевание, однако данные противоречивы [5]. Интересна динамика развития АИТ на фоне вирусного поражения железы, активации аутоантител в период развития иммунного ответа за счет кроссреактивности против ткани, терапии глюкокортикоидами и стресса, сопровождающих пневмонию, вызванную SARS-CoV-2. В связи с этим АИТ стал, наряду с ПРЩЖ, второй нозологией, изученной нами в работе.

Цель данной работы – изучить динамику иммуногистохимических маркеров воспаления

и канцерогенеза в ткани щитовидной железы в норме и при патологии (АИТ и ПРЩЖ) у лиц, перенесших COVID-19.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено наблюдательное ретроспективное исследование на базе Многопрофильной клинической больницы имени Святителя Луки в период с 2020 по 2024 гг.

Проведение работы одобрено этическим комитетом при ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского». Исследование выполнено в соответствии с Протоколом Хельсинской декларации по правам человека (1964 г.). Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие.

Выборка сформирована из 80 пациентов женского пола в возрастном диапазоне 33-67 лет. Выбор таких параметров обусловлен преобладанием ПРЩЖ в данной возрастной категории и более высокой заболеваемостью среди женской популяции. Всем пациенткам была выполнена гемитиреоидэктомия в связи с хирургической патологией ЩЖ и патогистологически установлены диагнозы: 1 – ПРЩЖ (N=40), 2 – АИТ (анамнез более 5 лет) (N=40) на фоне доброкачественной опухолевой патологии (фолликулярная аденома). В каждой группе пациенток выделено по две подгруппы (по N=20): 1 – перенесшие средней тяжести и тяжелую форму COVID-19 с пневмонией и лечением в условиях стационара, 2 – не болевшие COVID-19, возможно перенесшие заболевание субклинически (составили группы сравнения).

С целью изучения особенностей и механизмов патогенного действия вируса SARS-CoV-2 у пациенток с указанными диагнозами была проведена оценка экспрессии маркеров CD4, CD8, CD20, CD68, CD138, маркера ангиогенеза VEGF,

маркеров регуляции клеточного цикла *Cyclin D1*, *p53*, *TG*, *TPO*, а также рецептора *CD95* в ткани ЩЖ методом иммуногистохимии (ИГХ).

Полученные при тотальной или гемитиреоидэктомии фрагменты ЩЖ подвергались стандартному патоморфологическому исследованию, включающему этапы фиксации, дегидратации, пропитки спиртами и парафином, изготовление гистопрепаратов, окрашенных гематоксилином и эозином. ИГХ реакцию проводили в иммуностойкостере Bond-MAX с использованием системы Polymer Refine Detection System (Novokasra, Великобритания) и протоколов, рекомендованных производителями антител. Использовали первичные мышинные и кроличьи моноклональные концентрированные антитела Leica (*CD20*, clone L26; *CD4*, clone 4B12; *p53*, clone DO7), Elabscience (*CD8*, clone YN00246m; *TPO*, clone YN01595r; *Cyclin D1*, clone YN00565r), Abcam (*CD68*, clone 125212; *CD 95*, clone 133619), CellMarque (*CD138*, clone B-A38; *TG*, clone MRQ-41) и Thermo Scientific (*VEGF*, clone RB-9031-P1). Полученные препараты оцифровывали на сканере Aperio CS2. При помощи программного обеспечения Aperio Image Scope просматривали цифровые копии препаратов, оценивали экспрессию маркеров при увеличении 20x не менее чем в пяти полях зрения. Для маркеров *CD4*, *CD8*, *CD68*, *CD20*, *CD138*, *Cyclin D1*, *p53* показатель рассчитан как число клеток в поле зрения; для маркеров *VEGF*, *CD95*, *TG* и *TPO* показатель указан в баллах, где 0 баллов – отсутствие окрашивания, 1 балл – слабое окрашивание всех клеток или умеренное окрашивание менее половины эпителиоцитов, 2 балла – умеренное окрашивание всех клеток или интенсивное окрашивание менее половины эпителиоцитов, 3 балла – интенсивное окрашивание всех клеток щитовидной железы.

Статистическая обработка результатов выполнена при помощи программного обеспечения Statistica 10.0. Для оценки распределения использовали критерий Шапиро-Уилка. Поскольку распределение признаков отличалось от нормального, для описательной статистики вычисляли медиану и квартильный размах ($Me(Q1;Q3)$), а для нахождения отличий между группами применяли U-критерий Манна-Уитни. Различия признаны значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Гистологически тиреоидная ткань при АИТ характеризуется преимущественно макро-нормофолликулярным строением с паренхиматозными участками, а также очаговой пролиферацией тиреоидного эпителия с образованием «подушечек Сандерсона». В строме отмечаются участки

разрастания соединительной ткани, рассеянная лимфоплазмоцитарная инфильтрация и формирование лимфоидных фолликулов с расширенными герминативными центрами. Определяются участки разрастания фиброзной ткани с очаговыми кровоизлияниями.

ПРЦЖ в нашей выборке представлен преимущественно классическим подтипом ($N=32$), а также фолликулярным вариантом ($N=8$). Гистологически ткань характеризуется формированием истинных папиллярных структур и микрофолликулов (фолликулярный вариант) с ядерными признаками ПРЦЖ: укрупненные ядра и просветление хроматина, наличие ядерных борозд и псевдовключений. Очагово отмечено наличие псаммомных телец и участков фиброза в большинстве образцов.

При ИГХ исследовании образцов получены следующие результаты.

В группе с АИТ в тиреоидной ткани, густо инфильтрованной лейкоцитами, наиболее многочисленной популяцией оказались *CD8+* цитотоксические лимфоциты (Таблица 1). Вторыми по численности были плазматические *CD138+* клетки. В областях с повышенным скоплением лимфоцитов соотношение различных типов лейкоцитов сохранялось. Лишь незначительное количество клеток экспрессируют *Cyclin D1*, в то время как экспрессия протоонкогенного белка *p53* в отдельных участках оказалась довольно высокой (155 клеток в поле зрения). Также для данной группы характерна низкая экспрессия рецепторов к тиреоглобулину (*TG*) и высокая – к тиреопероксидазе (*TPO*). Такая картина свидетельствует о высокой аутоиммунной активности, которая несет потенциальный риск малигнизации тиреоидного эпителия ввиду нарушения внутриклеточных процессов, о чем свидетельствует повышение экспрессии *Cyclin D1* и *p53*.

В группе с ПРЦЖ отмечается низкая лимфоидная инфильтрация, а также уход опухолевых клеток от иммунологического контроля, что выражается в снижении экспрессии *CD95* на поверхности клетки и снижении синтеза данного белка в целом. Также характерным для ПРЦЖ является повышение экспрессии *Cyclin D1* и *p53*. Изменяется и синтетическая активность клеток: незначительно повышается экспрессия *TG* и снижается *TPO*. Отметим, что достоверных отличий в экспрессии исследованных маркеров в классическом и фолликулярном подтипах ПРЦЖ не обнаружено.

В группах пациентов, перенесших COVID-19, нами наблюдалось достоверное количественное увеличение всех исследуемых показателей в сравнении с аналогичными группами пациентов, не имевших COVID-19 в анамнезе. При этом не-

сколько изменилось соотношение различных групп лимфоцитов в группе с АИТ после перенесенного COVID-19. Наиболее многочисленной популяцией по-прежнему остаются CD8⁺ цитотоксические клетки, однако на второе место по численности выходят Т-хелперы. Также уравниваются в числе В-лимфоциты и плазмоциты. Т.е. наблюдается явный сдвиг в сторону клеточного иммунитета и замедление развития специфического гуморального ответа. Также существенно возрастает экспрессия Cyclin D1 и p53 в эпителиоцитах щитовидной железы, что многократно увеличивает риск развития злокачественной опухоли. Возрастает также активность синтеза тироглобулина.

В группе пациентов с раком щитовидной железы после перенесенного COVID-19 наблюдается умеренная инфильтрация лимфоцитами, существенно большая, чем у пациентов без ковида в анамнезе, а также высокая экспрессия CD95 в эпителиоцитах, что говорит об их большей продуктивности и видимости для иммунокомпетентных клеток. Однако экспрессия Cyclin D1 и p53 в данной группе максимальна, практически 100% опухолевых клеток экспрессируют данные маркеры с большой интенсивностью.

ОБСУЖДЕНИЕ

Пандемия COVID-19, поразившая весь мир в 2019-2020 гг, унесла жизни миллионов людей, а у тех, кто перенес это заболевание в более легкой форме по настоящее время обнаруживаются отдаленные последствия, связанные с обострением и рецидивированием хронических заболеваний. Патогенез COVID-19 связан с взаимодействием белка S капсулы вириона с рецепторным ангиотензинпревращающим ферментом 2 и проникновением сквозь клеточную мембрану с помощью трансмембранной протеазы серин 2 [6]. Иммунный ответ на вторжение вируса зачастую вызывал гиперэкспрессию провоспалительных цитокинов, так называемый «цитокиновый шторм», который провоцировал развитие острого респираторного дистресс-синдрома. Однако даже в отсутствие цитокинового шторма как такового продолжительный дисбаланс цитокинов может приводить к стойкому хроническому воспалению и аутоиммунизации [7]. При COVID-19 главным образом поражались легкие, однако ключевые для проникновения вируса в клетку белки присутствуют не только на респираторном эпителии, но также на эпителии кишки, в жировой ткани и некоторых эндокринных органах, в частности в эпителии щитовидной железы [4]. Помимо прямого воздействия вируса, щитовидная железа является чувствительным к аутоиммунизации органом, и потому чаще повреждается под дей-

ствием высоких концентраций провоспалительных цитокинов. Известно, что COVID-19 способен провоцировать развитие аутоиммунных заболеваний щитовидной железы или обострение хронических заболеваний в стадии ремиссии [8]. Ранее отмечалось, что у пациентов, перенесших COVID-19 чаще наблюдаются подострый тиреоидит, болезнь Грейвса и тиреоидит Хашимото. Инфицирование ковидом приводит к усилению иммунных реакций и переходу от их регуляторных функций к эффекторным, способствуя прогрессированию аутоиммунных заболеваний за счет гиперпродукции интерлейкинов, интерферона гамма и фактора некроза опухоли альфа [9]. Экспрессия молекул главного комплекса гистосовместимости II типа может быть индуцирована интерфероном- γ и косвенно вирусами, способствуя презентации аутоантигенов клетками щитовидной железы Т-клеткам, с последующей активацией Т-клеток и аутоиммунным ответом [10]. По полученным нами данным, в группе пациентов с АИТ, перенесшим COVID-19, процент инфильтрирующих железу лимфоцитов существенно выше, сам АИТ носит более выраженный и агрессивный характер.

Заметно увеличилось и число случаев ПРЦЖ в последующие после пандемии годы. Этому могло способствовать как хроническое воспаление, так и прямое повреждение клеток железы. В нашей работе у больных раком, перенесших COVID-19, существенно повышается экспрессия белка p53 и Cyclin D1. Это характерно для рака щитовидной железы и связано с плохим прогнозом [11]. Накопление Cyclin D1 связано с нарушением клеточного цикла, а также со степенью дифференцировки папиллярной карциномы щитовидной железы, ее инвазивным биологическим поведением и наличием метастазов в лимфатических узлах [12]. Экспрессия белка p53 в небольших количествах присутствует в нормальной ткани, однако характерно ее существенное увеличение в опухолевых клетках. Увеличение синтеза данного белка связывают с активацией подавления опухолевого роста, воздействуя на различные функциональные пути: останавливает прогрессирование клеточного цикла, программирует гибель клеток, включая апоптоз и аутофагию; вызывают старение; изменение метаболизма, фертильности, а также развития и регуляции стволовых клеток [13] Отмечается также иммунорегуляторная роль белка p53, что некоторым образом подтверждается в нашем исследовании усилением инфильтрации опухолевой ткани лимфоцитами. Нарушение клеточного цикла и дифференцировки клеток приводит к потере морфофункциональной полярности тиреоцитов и дисфункции их ферментной системы.

Таблица 1. Результаты иммуногистохимической реакции в тканях щитовидной железы пациентов различных групп (Me(Q1;Q3)).

Table 1. Results of immunohistochemical reaction in thyroid tissues of patients of different groups (Me(Q1;Q3)).

Маркер	Пациенты, не болевшие Covid-19		Пациенты, перенесшие Covid-19		
	(1) АИТ, n=20	(2) ПРЩЖ, n=20	(3) АИТ, n=20	(4) ПРЩЖ, n=20	
CD4	7 (6;7)	5 (2;6)	53 (52;62)	8 (7;9)	p1-3=0.012 p3-4=0.012 p2-4=0.037
CD8	40 (36;43)	7 (6;7)	169 (145;173)	15 (14;16)	p1-2=0.012 p1-3=0.012 p3-4=0.012 p2-4=0.012
CD68	5 (5;6)	5 (5;6)	16 (13;19)	16 (15;16)	p1-3=0.012 p2-4=0.012
CD20	4 (3;4)	0 (0;1)	22 (22;29)	8 (7;9)	p1-2=0.012 p1-3=0.012 p3-4=0.012 p2-4=0.012
CD138	10 (9;13)	0 (0;1)	22 (21;29)	2 (1;2)	p1-2=0.012 p1-3=0.012 p3-4=0.012 p2-4=0.037
VEGF	2 (2;2)	1 (1;2)	3 (3;3)	3 (3;3)	p1-3=0.012 p2-4=0.012
CD95	3 (3;3)	1 (1;1)	2 (2;3)	3 (2;3)	p1-2=0.012 p2-4=0.021
Cyclin D1	1 (0;2)	26 (16;31)	50 (48;51)	195 (192;198)	p1-2=0.012 p1-3=0.012 p3-4=0.012 p2-4=0.012
p53	23 (21;28)	45 (37;47)	46 (41;51)	129 (128;134)	p1-3=0.012 p3-4=0.012 p2-4=0.012
TГ	0 (0;1)	1 (1;1)	2 (2;2)	0 (0;0)	p1-3=0.012 p3-4=0.012 p2-4=0.047
TPO	3 (3;3)	2 (2;2)	3 (3;3)	1 (1;1)	p1-2=0.012 p3-4=0.012 p2-4=0.047

Примечание: для маркеров CD4, CD8, CD68, CD20, CD138, Cyclin D1, p53 показатель рассчитан как число клеток в поле зрения, для маркеров VEGF, CD95, TГ и TPO показатель указан в баллах, где 0 баллов – отсутствие окрашивания, 1 балл – слабое окрашивание клеток или умеренное окрашивание менее половины эпителиоцитов, 2 балла – умеренное окрашивание всех клеток или интенсивное окрашивание менее половины эпителиоцитов, 3 балла – интенсивное окрашивание всех клеток щитовидной железы. Достоверность отличий между группами определялась по U-критерию Манна-Уитни.

Note: for markers CD4, CD8, CD68, CD20, CD138, Cyclin D1, p53 the indicator is calculated as the number of cells in the field of view, for markers VEGF, CD95, TG and TPO the indicator is given in points, where 0 points is no staining, 1 point is weak staining of cells or moderate staining of less than half of the epithelial cells, 2 points is moderate staining of all cells or intense staining of less than half of the epithelial cells, 3 points is intense staining of all thyroid cells. The reliability of differences between groups was determined by the Mann-Whitney U-test.

Снижение ТГ и ТПО в группе пациентов с раком щитовидной железы, развившимся на фоне перенесенного COVID-19, может свидетельствовать о потере клетками дифференцировки и снижении способности продуцировать коллоид. Данные изменения менее выражены у пациентов с раком ЩЖ, не имевших COVID-19 в анамнезе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, установлены существенные отличия в иммунологическом профиле щитовидной железы при АИТ и папиллярной карциноме. Малигнизация тироцитов связана с развитием спорадических мутаций в ряде генов и сопровождается серьезными нарушениями клеточного цикла. Инфицирование COVID-19 существенно повышает риски развития АИТ, утяжеляя его течение, а также способствует повышению риска повреждения клеток и развития рака щитовидной железы. При этом чаще развиваются менее дифференцированные формы медулярного рака, имеющие худший прогноз.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

Финансирование. Работа финансирована государственным заданием по науке Министерства высшего образования и науки Российской Федерации FZEG-2023-0009 «Изучение гетерогенности микроокружения опухоли как фактора ее агрессивности и резистентности к терапии».

Funding. The work was carried out with the financial support of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation, state assignment FZEG-2023-0009 «Study of the heterogeneity of the tumor microenvironment as a factor in its aggressiveness and resistance to therapy».

ЛИТЕРАТУРА

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R. L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-249. doi:10.3322/caac.21660.

2. Иванов В. К., Горский А. И., Польшин В. В., Андреев В. Г., Кащеев В. В., Туманов К. А., Иванов С. А., Каприн А. Д. Динамика заболеваемости раком щитовидной железы населения России: основные факторы риска. Радиация и риск (Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра). 2022;31(4):6-20. doi:10.21870/0131-3878-2022-31-4-6-20.

3. Bell R., Weinberger D. M., Venkatesh M., Fernandes-Taylor S., Francis D. O., Davies L.

Thyroid Cancer Incidence During 2020 to 2021 COVID-19 Variant Waves. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2024;150(11):969-77. doi:10.1001/jamaoto.2024.3146.

4. Qu N., Hui Z., Shen Z., Kan C., Hou N., Sun X., Han F. Thyroid Cancer and COVID-19: Prospects for Therapeutic Approaches and Drug Development. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:873027. doi:10.3389/fendo.2022.873027.

5. Keefe G., Culbreath K., Cherella C.E., Smith J.R., Zendejas B., Shamberger R.C., Richman D.M., Hollowell M.L., Modi B.P., Wassner A.J. Autoimmune Thyroiditis and Risk of Malignancy in Children with Thyroid Nodules. *Thyroid.* 2022;32(9):1109-1117. doi:10.1089/thy.2022.0241.

6. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., Krüger N., Herrler T., Erichsen S., et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020;181:271-80.e8. doi:10.1016/j.cell.2020.02.052.

7. Потапов М. П. Цитокиновый шторм: причины и последствия. *Иммунология.* 2021;42(2):175-188. doi:10.33029/0206-4952-2021-42-2-175-188.

8. Tatal E., Ozaras R., Leblebicioglu H. Systematic review of COVID-19 and autoimmune thyroiditis. *Travel Med Infect Dis.* 2022;47:102314. doi:10.1016/j.tmaid.2022.102314.

9. Mohammadi B., Dua K., Saghafi M., Singh S.K., Heydarifard Z., Zandi M. COVID-19-induced autoimmune thyroiditis: Exploring molecular mechanisms. *J Med Virol.* 2023;95(8):e29001. doi:10.1002/jmv.29001.

10. Brancatella A., Viola N., Santini F., Latrofa F. COVID-induced thyroid autoimmunity. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2023;37(2):101742. doi:10.1016/j.beem.2023.101742.

11. Li X. J., Wen R., Wen D.Y., Lin P., Pan D.H., Zhang L.J., He Y., Shi L., Qin Y. Y., Lai Y. H., Lai J. N., Yang J.L., Lai Q. Q., Wang J., Ma J., Yang H., Pang Y. Y. Downregulation of miR 193a 3p via targeting cyclin D1 in thyroid cancer. *Mol Med Rep.* 2020;22(3):2199-2218. doi:10.3892/mmr.2020.11310.

12. Wang C.C., Lu D.D., Shen M.H., Chen R.L., Zhang Z.H., Lv J.H. Clinical value of Cyclin D1 and P21 in the differential diagnosis of papillary thyroid carcinoma. *Diagn Pathol.* 2023;18(1):123. doi:10.1186/s13000-023-01410-z.

13. Arena A., Stigliano A., Belcastro E., Giorda E., Rosado M.M., Grossi A., Assenza M.R., Moretti F., Fierabracci A. p53 Activation Effect in the Balance of T Regulatory and Effector Cell Subsets in Patients With Thyroid Cancer and Autoimmunity. *Front Immunol.* 2021;12:728381. doi:10.3389/fimmu.2021.728381.

REFERENCES

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R. L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-249. doi:10.3322/caac.21660.
2. Иванов В. К., Горский А. И., Польшин В. В., Андреев В. Г., Кашеев В. В., Туманов К. А., Иванов С. А., Каприн А. Д. Динамика заболеваемости раком щитовидной железы населения России: основные факторы риска. *Радиация и риск (Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра).* 2022;31(4):6-20. doi:10.21870/0131-3878-2022-31-4-6-20.
3. Bell R., Weinberger D. M., Venkatesh M., Fernandes-Taylor S., Francis D. O., Davies L. Thyroid Cancer Incidence During 2020 to 2021 COVID-19 Variant Waves. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2024;150(11):969-77. doi:10.1001/jamaoto.2024.3146.
4. Qu N., Hui Z., Shen Z., Kan C., Hou N., Sun X., Han F. Thyroid Cancer and COVID-19: Prospects for Therapeutic Approaches and Drug Development. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:873027. doi:10.3389/fendo.2022.873027.
5. Keefe G., Culbreath K., Cherella C.E., Smith J.R., Zendejas B., Shamberger R.C., Richman D.M., Hollowell M.L., Modi B.P., Wassner A.J. Autoimmune Thyroiditis and Risk of Malignancy in Children with Thyroid Nodules. *Thyroid.* 2022;32(9):1109-1117. doi:10.1089/thy.2022.0241.
6. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., Krüger N., Herrler T., Erichsen S., et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020;181:271-80.e8. doi:10.1016/j.cell.2020.02.052.
7. Potapnev M.P. Cytokine storm. Causes and consequences. *Immunologiya.* 2021;42(2):175-188. (In Russ.). doi:10.33029/0206-4952-2021-42-2-175-188.
8. Tatal E., Ozaras R., Leblebicioglu H. Systematic review of COVID-19 and autoimmune thyroiditis. *Travel Med Infect Dis.* 2022;47:102314. doi:10.1016/j.tmaid.2022.102314.
9. Mohammadi B., Dua K., Saghafi M., Singh S.K., Heydarifard Z., Zandi M. COVID-19-induced autoimmune thyroiditis: Exploring molecular mechanisms. *J Med Virol.* 2023;95(8):e29001. doi:10.1002/jmv.29001.
10. Brancatella A., Viola N., Santini F., Latrofa F. COVID-induced thyroid autoimmunity. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2023;37(2):101742. doi:10.1016/j.beem.2023.101742.
11. Li X. J., Wen R., Wen D.Y., Lin P., Pan D.H., Zhang L.J., He Y., Shi L., Qin Y. Y., Lai Y. H., Lai J. N., Yang J.L., Lai Q. Q., Wang J., Ma J., Yang H., Pang Y. Y. Downregulation of miR 193a 3p via targeting cyclin D1 in thyroid cancer. *Mol Med Rep.* 2020;22(3):2199-2218. doi:10.3892/mmr.2020.11310.
12. Wang C.C., Lu D.D., Shen M.H., Chen R.L., Zhang Z.H., Lv J.H. Clinical value of Cyclin D1 and P21 in the differential diagnosis of papillary thyroid carcinoma. *Diagn Pathol.* 2023;18(1):123. doi:10.1186/s13000-023-01410-z.
13. Arena A., Stigliano A., Belcastro E., Giorda E., Rosado M.M., Grossi A., Assenza M.R., Moretti F., Fierabracci A. p53 Activation Effect in the Balance of T Regulatory and Effector Cell Subsets in Patients With Thyroid Cancer and Autoimmunity. *Front Immunol.* 2021;12:728381. doi:10.3389/fimmu.2021.728381.