

## ЗНАЧЕННЯ МАРКЕРІВ АПОПТОЗУ ТА КЛІТИННОЇ ПРОЛІФЕРАЦІЇ В ПАПІЛЯРНИХ МІКРОКАРЦИНОМАХ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

*О. В. Мужичук<sup>1</sup>, Н. І. Афанасьєва<sup>2</sup>, В. В. Мужичук<sup>3</sup>, В. І. Старіков<sup>1</sup>, Ю. О. Вінник<sup>4</sup>, В. В. Михалицин<sup>4</sup>*

<sup>1</sup> Харківський національний медичний університет, Україна

<sup>2</sup> ДУ «Інститут медичної радіології імені С. П. Григор'єва АМН України», Україна

<sup>3</sup> Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна

<sup>4</sup> Харківський обласний клінічний онкологічний центр, Україна

---

Досліджено 76 зразків тканини папілярного раку щитоподібної залози (ЩЗ). В 11 з них встановлено наявність папілярної мікрокарциноми. У зрізах вивчали експресію p53, p21WAF1/CIP1, p63 та Ki-67. Проводили порівняння експресії зазначених маркерів в пухлинній та параканкротній тканинах при мікрокарциномах в порівнянні з пухлинами більш великого розміру. Встановлено, що за рівнем експресії гену основного контролю – p53 та індексу проліферативної активності, а отже, і швидкості росту, папілярні мікрокарциноми не відрізняються в кращій бік від пухлин більш великого розміру. Експресія маркерів проліферації та апоптозу в доброякіснозміненій параканкротній тканині, що оточувала папілярні мікрокарциноми, мала схожі риси з показниками експресії маркерів в пухлинній тканині як мікрокарцином, так і «великого» раку, що може свідчити про виникнення злоякісної пухлини саме з доброякісно змінених утворень.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** рак щитоподібної залози, мікрокарцинома, маркери p53, p21<sup>WAF1/CIP1</sup>, p63, Ki-67

## ЗНАЧЕНИЕ МАРКЕРОВ АПОПТОЗА И КЛЕТОЧНОЙ ПРОЛИФЕРАЦИИ В ПАПИЛЛЯРНЫХ МИКРОКАРЦИНОМАХ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

*А. В. Мужичук<sup>1</sup>, Н. И. Афанасьева<sup>2</sup>, В. В. Мужичук<sup>3</sup>, В. И. Стариков<sup>1</sup>, Ю. А. Винник<sup>4</sup>, В. В. Михалицын<sup>4</sup>*

<sup>1</sup> Харьковский национальный медицинский университет, Украина

<sup>2</sup> ГУ «Институт медицинской радиологии имени С. П. Григорьева АМН Украины», Украина

<sup>3</sup> Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, Украина

<sup>4</sup> Харьковский областной клинический онкологический центр, Украина

---

Исследовано 76 образцов ткани папиллярного рака щитовидной железы. В 11 из них установлено наличие папиллярной микрокарциномы. В срезах изучали экспрессию p53, p21WAF1/CIP1, p63 и Ki-67. Проводили сравнение экспрессии указанных маркеров в опухолевой и параканкротной тканях при микрокарциномах в сравнении с опухолями большего размера. Установлено, что по уровню экспрессии гена основного контроля – p53 и индекса пролиферативной активности, и следовательно скорости роста, папиллярные микрокарциномы не отличаются в лучшую сторону от опухолей большего размера. Экспрессия маркеров пролиферации и апоптоза в доброкачественноизмененной параканкротной ткани, окружавшей папиллярные микрокарциномы имела сходные черты с показателями экспрессии маркеров в опухолевой ткани как микрокарцином, так и «большого» рака, что может свидетельствовать о возникновении злокачественной опухоли именно из доброкачественно измененных образований.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** рак щитовидной железы, маркеры p53, p21<sup>WAF1/CIP1</sup>, p63, Ki-67

## SIGNIFICANCE OF APOPTOSIS AND CELL PROLIFERATION MARKERS IN THYROID PAPILLARY MICROCARCINOMA

*A. V. Muzhichuk<sup>1</sup>, N. I. Afanaseva<sup>2</sup>, V. V. Muzhichuk<sup>3</sup>, V. I. Starikov<sup>1</sup>, Y. A. Vinnik<sup>4</sup>, V. V. Mihalitsyn<sup>4</sup>*

<sup>1</sup> Kharkiv National Medical University, Ukraine

<sup>2</sup> S. P. Grigoriev Institute for medical radiology academy of medical science of Ukraine, Ukraine

<sup>3</sup> V. N. Karazin Kharkov national university, Ukraine

<sup>4</sup> Kharkiv regional oncology clinic, Ukraine

---

76 samples of removed thyroid gland tissue were studied. In 11 of them thyroid microcarcinoma was diagnosed. We analyzed the results of immunohistochemical staining for p53, p21WAF1/CIP1 and p63. We compared the expression of these markers in microcarcinoma and paratumor tissues in comparison with tumors of larger size. Established that expression level of the main control gene (p53), proliferative activity index (Ki-67), in papillary microcarcinoma not differ for the better from larger size tumors. Proliferation and apoptosis markers expression in benign paratumor microcarcinoma tissue, had similarities with indicators of

markers expression as in microcarcinomas tumor or in "large" cancer. This may indicate the occurrence of a malignant tumor growth from benign tumors.

**KEY WORDS:** thyroid microcarcinoma, markers p53, p21<sup>WAF1/CIP1</sup>, p63

Найбільш поширеною злоякісною пухлинною ендокринної системи є тиреоїдний рак. Серед усіх його гістологічних варіантів переважають його диференційовані варіанти – папілярний та фолікулярний [1, 2].

Захворюваність на рак щитоподібної залози (ЩЗ) в Україні постійно зростає. В теперішній час доля цього захворювання складає близько 1,5-2% від усіх злоякісних новоутворів [3].

Велика увага приділяється проблемі виникнення злоякісних пухлин. Пухлинна трансформація та подальша її прогресія пов'язана з пригніченням апоптозу та активацією проліферації [4]. Важливу роль у регулюванні клітинного циклу і, як наслідок, проліферативної активності, відіграють гени p53 (супресор пухлинного росту), p21<sup>WAF1/CIP1</sup> – низькомолекулярний інгібітор циклін-залежних кіназ з сімейства CIP/KIP, p63 – гомолог p53, що є конкурентом p53 та має проканцерогенну дію [5-7].

Звертаючи увагу на те, що розвиток диференційованої пухлини триває певний період часу, для з'ясування етапів тиреоїдного канцерогенезу, експресію маркерів проліферації та апоптозу доцільно вивчати в пухлинах малого розміру – мікрокарциномах.

У відповідності до класифікації ВООЗ, мікрокарциномою ЩЗ вважають рак, класифікований як папілярний, з найбільшим діаметром 10 мм або менше [8]. Частість діагностики такого прихованого раку при аутопсії коливається за різними даними від 5-10 % до 36 % випадків [8, 9] і навіть до 48% серед оперованих хворих на тиреоїдний рак [10]. Аутопсійні дослідження свідчать про низьку агресивність даного виду раку. Також сповіщають про низьку смертність і малу кількість локальних рецидивів за тиреоїдної мікрокарциноми [11]. Не дивлячись на неагресивний з першого погляду перебіг захворювання, мікрокарцинома часто характеризується мультифокальним ростом та супроводжується рецидивами при неадекватному хірургічному лікуванні [10, 12].

Виходячи з цього, нами було вивчено ряд маркерів (p53, p63, p21<sup>WAF1/CIP1</sup>, та індекс проліферативної активності за рівнем Ki-67) в пухлинній тканині папілярних мікрокарцином у порівнянні з пухлинами «більшого» розміру, та в оточуючій їх параканкротичній тканині.

*Мета роботи:* оцінити експресію біомолекулярних маркерів p53, p21<sup>WAF1/CIP1</sup>, p63 та Ki-67 в пухлинній та параканкротичній ткани-

нах тиреоїдних мікрокарцином.

Робота виконана в рамках НДР «Вивчення особливостей клінічного перебігу тиреоїдного раку на тлі доброякісної тиреоїдної патології та її вплив на розвиток раку щитоподібної залози» (ОК № 0301U000169), та «Визначити роль та місце радіоїодотерапії в протипухлинному лікуванні тиреоїдної мікрокарциноми для підвищення його ефективності» (№ 0109U00060).

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Досліджено гістологічні препарати 76 хворих на папілярний рак ЩЗ. В 11 випадках діагностовано папілярну мікрокарциному. У решти 65 хворих встановлено наявність папілярного раку «більшого» розміру, а саме: T<sub>1</sub> – у 28; T<sub>2</sub> – у 34; T<sub>3</sub> – у 3. Видалену тканину фіксували у 10,0% розчині нейтрального забуференого формаліну. Гістологічні зрізи товщиною 4-5 мкм забарвлювали гематоксиліном та еозином.

Імуногістохімічне виявлення p53, p21<sup>WAF1/CIP1</sup>, p63 та маркера проліферації Ki-67 проводили на депарафінованих зрізах товщиною 4-5 мкм, із попереднім демаскуванням антигену у цитратному буфері (рН 6,0) у мікрохвильовій печі протягом 10 хв. Для візуалізації продуктів реакції застосовували систему En Vision (Dako Cytomation). В якості первинних антитіл використовували моноклональні антитіла до p21<sup>WAF1/CIP1</sup> (клон SX118), p53 (клон DO-7), p63 (клон 4A 4 ). Інкубацію з первинними антитілами проводили протягом 18 годин. Ідентифікація реакції проводилась за допомогою хромогену 3,3'-діамінобензидин тетрахлориду (DAB, Dako Cytomation). Зрізи контрастували за допомогою гематоксилина Майєра. Оцінку результатів імуногістохімічного забарвлення проводили за допомогою світлового мікроскопа (збільшення x1250, масляна імерсія). Результати імуногістохімічних реакцій оцінювали шляхом підрахунку відсотка позитивно забарвлених клітин (індекс мітки ІМ) із різною інтенсивністю, яку оцінювали візуально. У кожному випадку аналізували від 800 до 1000 епітеліальних клітин. Отримані дані оцінювали за такими параметрами: для p53 ІМ<10,0% – низький рівень експресії, 10,0%≤ІМ<30,0% – високий рівень, ІМ≥30,0% – гіперекспресія; для p21<sup>WAF1/CIP1</sup> ІМ<7,0% – низький рівень експресії, 7,0%≤ІМ<15,0% – високий рівень, ІМ≥15,0% – гіперекспресія

Проліферативний потенціал (індекс проліферації) визначали при підрахунку кількості клітин, що експресують Ki-67. При ІМ Ki-67<10,0% – низька, ІМ Ki-67 ≥30,0% – висока проліферативна активність [13]. Експресію p63 оцінювали за принципом її наявності [14].

Крім абсолютної оцінки імуногістохімічних показників при папілярних мікрокарциномах, отримані дані були зрівняні з показниками при папілярному раці (ПР) більш великого розміру (T<sub>1</sub> – T<sub>3</sub>).

Всі статистичні розрахунки і порівняння проводили після попереднього підтвердження нормальності розподілення даних за критеріями Д'агостіно ексцес та Д'агостіно, асиметрія – методами параметричної статистики з визначенням t-критерію Ст'юдента [15]. В тексті та таблицях статті представлені середні величини (M – середнє значення абсолютних величин, P – середнє

значення відносних величин) та похибки їх стандартних відхилень (±m, ±p, відповідно).

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

При визначенні експресії p53 встановлено, що ІМ цього маркера в товщі папілярної мікрокарциноми дорівнював 6,17±2,08% (табл. 1). Аналогічний показник при ПР склав 4,98±1,06%. Позитивна експресія p53 при папілярній мікрокарциномі спостерігалась в 73,33±13,33%, а в випадках ПР цей показник дорівнював 68,46±5,76%.

Щодо рівня експресії p53 (табл. 2), в 66,67±14,21% випадків в тканині папілярних мікрокарцином він був на низькому рівні. І відповідно, в 33,33±14,21% випадків спостерігалась його висока експресія. В тканині папілярного раку низька та висока експресія p53 спостерігалась в 80,00±4,96% та 20,00±4,96% випадків відповідно.

Таблиця 1

**Експресія p53 в тиреоїдній тканині папілярних мікрокарцином в порівнянні з пухлиною «великого» розміру**

Патогістологічний діагноз	Число випадків, n	Показники експресії p53	
		ІМ (M±m), %	% позитивних випадків (P±p)
Папілярна мікрокарцинома	11	6,17±2,08	73,33±13,33
ПР	65	4,98±1,06	68,46±5,76

Таблиця 2

**Частота зустрічальності різної експресії p53 в тиреоїдній тканині папілярних мікрокарцином в порівнянні з «великими» пухлинами**

Патогістологічний діагноз	Число випадків, n	Рівень експресії p53/відсоток випадків	
		Низький (ІМ<10%), %	Високий або гіперекспресія (ІМ≥10%), %
Папілярна мікрокарцинома	11	66,67±14,21	33,33±14,21
ПР	65	80,00±4,96	20,00±4,96

Представлені дані свідчать, що розбіжностей в експресії p53 при папілярній мікрокарциномі та ПРЦЗ більшого розміру встановлено не було. При папілярній мікрокарциномі, як і при ПРЦЗ експресія p53 була виявлена приблизно в 70% хворих, але в більшості випадків на низькому рівні. В параканкротній тканині, що оточувала як мікрокарциноми, так і пухлини «великого» розміру, експресії p53 не встановлено.

При вивченні експресії p21<sup>WAF1/CIP1</sup> ІМ маркера в товщі папілярної мікрокарциноми склав 33,17±5,32%, що було вірогідно (p<0,01) вище, ніж в товщі «великого» ПР, де ІМ маркера складав 13,94±1,85% (табл. 3).

Аналогічна ситуація склалась і з кількістю випадків ресстрації експресії маркера. При папілярній мікрокарциномі цей показник склав 100%, тобто в усіх випадках мікрокарциноми певний відсоток пухлинних

клітин експресував p21<sup>WAF1/CIP1</sup>. В товщі ж «великого» ПР експресія p21<sup>WAF1/CIP1</sup> спостерігалась у 67,00±5,83% хворих, що було вірогідно (p<0,05) рідше.

Щодо рівня експресії p21<sup>WAF1/CIP1</sup>, в папілярній мікрокарциномі в 100% випадків спостерігався її високий рівень або гіперекспресія маркера (табл. 4). В той же час в тканині ПР така інтенсивність експресії p21<sup>WAF1/CIP1</sup> спостерігалась вірогідно (p<0,001) рідше – в 55,38±6,17% випадків.

В параканкротній тканині папілярних мікрокарцином експресія p21<sup>WAF1/CIP1</sup> спостерігалась в 42,33±14,89% випадків (табл. 5), а в тиреоїдній тканині, що оточувала «великий» ПР цей показник склав 26,31±5,46%. Тобто спостерігалась тенденція щодо збільшення експресії цього маркера в тканині, що оточувала мікрокарциноми.

Таблиця 3

**Експресія p21<sup>WAF1/CIP1</sup> в тиреоїдній тканині папілярних мікрокарцином  
в порівнянні з пухлиною «великого» розміру**

Патогістологічний діагноз	Число випадків, n	Показники експресії p21 <sup>WAF1/CIP1</sup>	
		Індекс мітки (M±m), %	% позитивних випадків (P±p)
Папілярна мікрокарцинома	11	33,17±4,32*	100,00±0,0**
ПР	65	13,94±1,85	67,00±5,83

Примітка:

\* – відмінності вірогідні (p<0,01); \*\* – відмінності вірогідні (p<0,05) в порівнянні з аналогічними показниками при ПР

Таблиця 4

**Частота зустрічальності різної експресії p21<sup>WAF1/CIP1</sup> в тиреоїдній тканині  
папілярних мікрокарцином в порівнянні з «великими» пухлинами**

Патогістологічний діагноз	Число випадків, n	Рівень експресії p21 <sup>WAF1/CIP1</sup> /відсоток випадків, (P±p), %	
		Низький (ІМ<7%)	Високий або гіперекспресія (ІМ≥7%)
Папілярна мікрокарцинома	11	0,0±0,0*	100,00±0,0*
ПР	65	44,62±6,17	55,38±6,17

Примітка:

\* – відмінності вірогідні (p<0,001) в порівнянні з аналогічними показниками при ПР

Таблиця 5

**Показники експресії p21<sup>WAF1/CIP1</sup> в параканкротній тиреоїдній тканині**

Патогістологічний діагноз пухлини	Число випадків, n	Показники експресії p21 <sup>WAF1/CIP1</sup>	
		ІМ (M±m), %	% позитивних випадків (P±p)
Папілярна мікрокарцинома	11	2,50±1,77	42,33±14,89
ПР	65	0,38±0,21	26,31±5,46

Аналогічно, ІМ p21<sup>WAF1/CIP1</sup> в параканкротній тканині папілярних мікрокарцином дорівнював 2,50±1,77, а в оточенні ПР – 0,38±0,21%. Найвірогідніше такі розбіжності в експресії p21<sup>WAF1/CIP1</sup> в параканкротній тканині папілярних мікрокарцином та «великого» ПР обумовлені тим, що в більш ніж в 20% «великий» ПР був оточений незмінною тиреоїдною паренхімою, в якій експресії p21<sup>WAF1/CIP1</sup> не спостерігалось. На противагу цьому, в усіх випадках мікрокарцином, вони були оточені доброякісно зміненою тиреоїдною паренхімою, в якій в певному відсотку випадків спостерігали експресію зазначеного маркеру.

Отже, експресія p21<sup>WAF1/CIP1</sup> в товщі папілярних мікрокарцином спостерігалась частіше та була на більш високому рівні, ніж в товщі «великого» ПР. Також спостерігалось деяке збільшення показників експресії маркеру в параканкротній тканині папілярних мікрокарцином порівняно з більшими пухлинами.

При визначенні експресії Ki-67 (табл. 6), в тканині папілярних мікрокарцином ІМ маркеру склав 1,17±0,35%, що відповідало

низькій проліферативній активності. Аналогічний показник (1,03±0,58%) спостерігався і при «великому» ПР. В параканкротній же тканині ІМ Ki-67 при мікрокарциномі дорівнював 0,83±0,23%, а при ПР – 0,11±0,03%, що було вірогідно (p<0,01) менше. Тобто проліферативна активність тиреоцитів, що оточують папілярну мікрокарциному знаходиться на тому ж рівні, що і в пухлині як малого, так великого розміру.

Слід відзначити, що ІМ Ki-67 в нормальній та доброякісно зміненій тиреоїдній паренхімі дорівнював 0. Тобто проліферативна активність тиреоцитів, що формують доброякісне вузлове утворення, яке оточує мікрокарциному, співпадає з рівнем проліферації клітин в нещодавно виниклій злоякісній пухлині ЩЗ – мікрокарциномі. Цей факт є підтвердженням можливої малігнізації доброякісних утворень ЩЗ.

При визначенні експресії p63 встановлено, що в папілярних мікрокарциномах ІМ маркеру дорівнював 12,67±6,87% (табл. 7). Той же показник при «великому» ПР склав 5,97±2,38%.

Таблиця 6

**Індекс мітки Ki-67 в пухлинній та параканкротній тканині папілярних  
мікрокарцином в порівнянні з пухлиною «великого» розміру**

Патогістологічний діагноз	Число випадків,	ІМ (M±m), %
---------------------------	-----------------	-------------

пухлини	n	Пухлина	Параканкрозна тканина
Папілярна мікрокарцінома	11	1,17±0,35	0,83±0,23*
ПР	65	1,03±0,58	0,11±0,03

Примітка:

\* – відмінності вірогідні ( $p < 0,01$ ) в порівнянні з аналогічним показником при ПР

Таблиця 7

**Показники експресії p63 в тиреоїдній тканині папілярних мікрокарцином в порівнянні з пухлиною «великого» розміру**

Патогістологічний діагноз	Число випадків, n	Показники експресії p63	
		ІМ (M±m), %	% позитивних випадків (P±p)
Папілярна мікрокарцінома	11	12,67±6,87	83,33±11,23
ПР	65	5,97±2,38	58,46±6,11

Наявність експресії p63 при мікрокарциномі спостерігали у 83,33±11,23% хворих. При ПР вона зустрічалась в трохи меншому відсотку випадків – в 58,46±6,11%.

В параканкротній тканині ІМ p63 при папілярних мікрокарциномах склав 10,67±3,37%, що було вірогідно ( $p < 0,01$ ) вище, ніж в оточенні «великого» папілярного раку, де цей показник дорівнював 0,32±0,24% (табл. 8).

Звертає увагу значне, вірогідне ( $p < 0,001$ ) перевищення випадків наявності p63-позитивної експресії в параканкротній тканині у хворих з мікрокарциномами. Так в них позитивна експресія маркера в оточенні пухлини зустрічалась в усіх 100% випадків. У хворих же на ПР позитивна експресія p63 в параканкротній тканині спостерігалась лише в 13,85±4,28%.

Таблиця 8

**Показники експресії p63 в параканкротній тиреоїдній тканині**

Патогістологічний діагноз пухлини	Число випадків, n	Показники експресії p 63	
		ІМ (M±m), %	% позитивних випадків (P±p)
Папілярна мікрокарцінома	11	10,67±3,37 <sup>1</sup>	100,00±0,0 <sup>1</sup>
ПР	65	0,32±0,24*	13,85±4,28**

Примітка:

<sup>1</sup> – відмінності вірогідні;

\* – ( $p < 0,01$ );

\*\* – ( $p < 0,001$ ) в порівнянні з аналогічним показником при ПР.

Слід зауважити, що експресія цього маркера в оточенні папілярних мікрокарцином (ІМ =10,67±3,37%) не відрізнялась від експресії в пухлинній тканині (ІМ при ПР =5,97±2,38%, та ІМ= 12,67±6,87% при мікрокарциномі).

Дані засвідчують, що експресія p63 при мікрокарциномах мала тенденцію до збільшення порівняно з «більшим» ПР. А в параканкротній тканині, що оточувала папілярні мікрокарциноми експресія маркера зустрічалась набагато частіше, ніж в оточенні ПР та була більш інтенсивною.

Отже в папілярних мікрокарциномах показники експресії p53 не відрізнялись від аналогічних показників при ПР більшого розміру. Експресія p21<sup>WAF1/CIP1</sup> в товщі мікрокарцином спостерігалась частіше та була на більш високому рівні, ніж в товщі пухлин більшого розміру. В параканкротній тканині, що оточувала мікрокарциноми, також спостерігалась тенденція щодо збільшення показників експресії цього маркера. Аналогі-

чна картина спостерігалась і з показниками експресії p63, які в тканині мікрокарцином мали тенденцію, а в її параканкротній тканині були значно збільшені в порівнянні з пухлинами більшого розміру. Також в параканкротній тканині мікрокарцином спостерігалось збільшення проліферативної активності тиреоцитів. За показниками експресії p53 та p63 папілярні мікрокарциноми практично не відрізнялись в кращій бік від пухлин великого розміру. Збільшення експресії p21<sup>WAF1/CIP1</sup> в товщі мікрокарцином з урахуванням інгібування ним циклін-залежних кіназ є позитивним моментом, але в той же час свідчить про напруження антипроліферативних механізмів.

Показники експресії p21<sup>WAF1/CIP1</sup> та p63 в доброякісно зміненій параканкротній тканині та в клітинах мікрокарцином мали спільні риси. В параканкротній тиреоїдній тканині, що оточувала мікрокарциноми експресія p21<sup>WAF1/CIP1</sup> мала тенденцію до збільшення. Збільшення показників

експресії p63 в параканкротній тканині мікрокарцином супроводжувалось високими показниками його експресії в пухлинній. Спостерігалось збільшення показників експресії p63 та проліферативної активності (за рівнем Ki-67) в оточенні папілярних мікрокарцином до рівня такого в пухлинній тканині.

Зазначені зміни в клітинах доброякісних утворів тиреоїдній паренхімі, які оточують малі за розмірами осередки тиреоїдного раку, на імуногістохімічному рівні доводять, що розвиток злоякісної пухлини відбувається саме з цих клітин.

## ВИСНОВКИ

1. За рівнем експресії гену основного контролю – p53, папілярні мікрокарциноми не відрізняються в кращій бік від «великого» папілярного раку.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Валдина Е. А. Заболевания щитовидной железы / Валдина Е.А. – Петербург. – 2006. – 264 с.
2. Плешков В. Г. Проблемы ранней диагностики и лечения рака щитовидной железы / Плешков В. Г., Коренев С. В., Тугай В. В. // Рос. онкол. журнал. – 2002. – № 5. – С. 49-55.
3. Федоренко З. П. Рак в Україні, 2005-2006. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби / З. П. Федоренко, Л. О. Гулак, Є. Л. Горох [та ін.] // Бюлетень національного канцер-реєстру України. – № 87. – К. – 2007. – 96 с.
4. Бондарева В. А. Значение прогностических маркеров опухолевой прогрессии Ki-67 и p53 в опухолях молочной железы / В. А. Бондарева, И. С. Шпонька // Морфология, – 2007. – Т. 1., № 1 – С. 40-44.
5. Malaguarnera R. The p53-homologue p63 may promote thyroid cancer progression / Malaguarnera R., Mandarino A., Mazzon E., [et al.] // *Endocr Relat Cancer*. – 2005. – Vol. 12 – № 4. – P. 953-971.
6. Bar J. Understanding the role of p53 in cancer / Bar J., Blander G., Damalas A, et al. // *Cancer Research and Therapy*. – 2002. – Vol. 92. – P. 174-175.
7. Jung T. S. p53, p21 and bcl-2 Protein Expressions and the Clinical Significance in Papillary Thyroid Carcinoma / Tae Sik Jung, Keun-Sook Kim, Young Lyun Oh [et al.] // *J. Korean Endocr Soc.* – 2007, Apr – № 22 (2). – P. 98-104.
8. Arem F. R. Thyroid microcarcinoma: prevalence, prognosis, and management / Arem F. R., Padayatty S. J., Saliby A. H. [et al.] // *Endocr Pract.* – 1999. – Vol. 5 – № 3. – P. 148-156.
9. Nasir A. Papillary microcarcinoma of the thyroid: a clinico-pathologic and prognostic Review / Nasir A., Chaudhry A. Z., Gillespie J. [et al.] // *In Vivo*. – 2000. – Vol. 14 – № 2. – P. 367-376.
10. Ajmi S. Papillary thyroid microcarcinoma presenting as cervical lymph node metastasis. Interest of tetrofosmin scintigraphy and lymph node thyroglobulin measurement / S. Ajmi, H. Hassine, R. Sfar, Z. [et al.] // *Rev. Laryngol. Otol. Rhinol.* – 2006. – Vol. 127, № 3. – P. 179-182.
11. Treatment for microcarcinoma of the thyroid. Clinical experience / Conzo G., Esposito M. G., Di Marzo M. [et al.] // *Tumori*. – 2003. – Vol. 89, (4 Suppl). – P. 210-211.
12. Yang G.C. Thyroid microcarcinoma: fine-needle aspiration diagnosis and histologic follow-up / Yang G.C., LiVolsi V.A., Baloch Z.W. // *Int. J. Surg. Pathol.* – 2002. – Vol.10 – № 2. – P.133-139.
13. Несіна І. П. Дослідження медикаментозної резистентності злоякісних новоутворень ендометрію залежно від агрегації пухлинної патології у родовах хворих / І. П. Несіна, Л. І. Воробйова, Л. Г. Бучинська // *Онкологія*, 2005. – Т. 7. – № 3 – С. 201-204.
14. Unger P. Expression of p63 in papillary thyroid carcinoma and in Hashimoto's thyroiditis: a pathobiologic link? / P. Unger, M. Ewart, B. Y. Wang, [et al.] // *H. Pathology*. – 2003. – Vol. 34 (8). – P. 764-769.
15. Гланц С. Медико-биологическая статистика / Гланц С. – М. : Практика. – 1999. – 460 с.

2. Швидкість росту мікрокарцином за їх проліферативною активністю не відрізняється від пухлин великого розміру.

3. Збільшення проліферативної активності, показників експресії маркерів проліферації та апоптозу в параканкротній доброякісно зміненій тканині до рівня пухлинної може свідчити про виникнення злоякісної пухлини саме з доброякісно змінених утворень.

4. Збільшення показників експресії p21<sup>WAF1/CIP1</sup> при папілярних мікрокарциномах порівняно з «більшим» раком можливо є компенсаторним механізмом, що спрямований на гальмування пухлинного росту.

Доцільним є вивчення клінічного перебігу тиреоїдних мікрокарцином залежно від експресії маркерів проліферації та апоптозу.