

А. Клинические исследования

© Коллектив авторов, 2022
УДК 616.441-006.6
DOI 10.37469/0507-3758-2022-68-4-439-444

Вопросы онкологии, 2022. Том 68, № 4

И.В. Ковалева^{1,2}, Л.В. Спирина^{1,2}, С.Ю. Чижевская¹, И.В. Кондакова¹, Е.Л. Чойнзонов^{1,2}

Экспрессия и содержание белка LC3B в ткани папиллярного рака щитовидной железы: связь с клинико-морфологическими параметрами опухоли

¹ НИИ онкологии Томского НИМЦ

² Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

Введение. Папиллярный рак щитовидной железы является наиболее распространенной формой злокачественных опухолей среди всех видов рака щитовидной железы (РЩЖ). Аутофагия является значимым процессом развития, прогрессирования опухолей различного происхождения, в том числе и при ПРЩЖ.

Цель исследования. Изучить особенности экспрессии и содержания белка LC3B, связь с мутацией *BRAF-V600E* у пациентов с папиллярным раком и доброкачественной патологией щитовидной железы.

Материалы и методы. В исследование было включено 65 пациентов с папиллярным раком щитовидной железы T1–4N0–1M0. Группа сравнения представлена 39 пациентами с доброкачественной патологией щитовидной железы (22 больных с фолликулярной аденомой и 17 пациентами с узловым зобом). Экспрессию белка LC3B оценивали с помощью метода ПЦР в реальном времени, а содержание белка — методом Вестерн Блоттинг. Мутацию *BRAF-V600E* определяли с помощью набора реагентов Real-time-PCR-BRAF-V600E.

Результаты. В результате проведенного исследования отмечено увеличение экспрессии и содержания белка LC3B в ткани папиллярного рака щитовидной железы в 2,7 и 3,15 раза по сравнению с пациентами с доброкачественной опухолевой патологией. У пациентов с размером опухоли T3–4N0–1M0 выявлено увеличение содержания белка LC3B в 1,6 раза по сравнению с больными с T1–2N0M0. Поражение регионарных лимфоузлов у больных ПРЩЖ было связано с ростом экспрессии и содержания LC3B в 2,0 и 2,4 раза соответственно по сравнению с пациентами без метастазов. Выявлено увеличение экспрессии и содержания белка в 2,5 и 1,7 раза соответственно у больных с наличием прорастания капсулы щитовидной железы по сравнению с

пациентами без инвазии. При этом высокое содержание белка аутофагии показано при классическом варианте опухоли, где показатель был выше в 2,8 раза по сравнению с фолликулярным подтипом.

Заключение. Выявлено увеличение экспрессии и содержания белка LC3B в ткани папиллярного рака щитовидной железы. Активация процессов аутофагии играет решающую роль в онкогенезе и формировании инвазивного и метастатического потенциала. Выявлена активация аутофагии при классическом варианте папиллярного рака щитовидной железы. Связь мутации *BRAF-V600E* с экспрессией и содержанием белка LC3B не показана.

Ключевые слова: папиллярный рак щитовидной железы, белок LC3B, *BRAF-V600E*, клинико-морфологические параметры опухоли

Введение

Рак щитовидной железы представлен разнообразной группой опухолей, развитие и прогрессирование которых связано с наличием мутаций *BRAF*, *RET1*, генов белков АКТ/м-TOR сигнального пути [1]. Самой распространенной опухолью является папиллярный рак щитовидной железы (ПРЩЖ), обладающий относительно благоприятным прогнозом заболевания, однако рецидивы опухоли отмечаются у трети больных [2].

В настоящее время прогнозирование развития рецидивов и прогрессирования заболевания оценивается в основном по анализу клинических и морфологических параметров опухоли [3]. Выделяют следующие факторы прогноза заболевания: фолликулярный вариант папиллярного рака, размер опухоли, наличие региональных метастазов и морфологически верифицированного прорастания капсулы, что связано с инва-

живным ростом и появлением экстратиреоидных очагов (отдалённых метастазов) опухоли [4].

Наиболее значимым генетическим параметром опухоли является мутация *BRAF-V600E* (серин/треониновая протеинкиназа B-raf — serine/threonine-protein kinase B-raf), которая связана с активацией MAPK (mitogen-activated protein kinase — митоген-активируемая протеинкиназа) сигнального каскада, приводящего к росту пролиферативной активности опухоли [5] и определяющего формирование инвазивного потенциала опухоли за счет активации транскрипционных и ростовых факторов [6, 7].

В целом, биологическое поведение опухоли, формирование инвазивного роста опухоли связано с развитием аутофагии, универсального клеточного процесса, представляющего собой важный механизм поддержания гомеостаза в нормальных клетках за счет деградации и повторного использования старых и цитотоксических компонентов [8]. Инициацию аутофагии, распознавание, поглощение аутофагического груза и закрытие пузырьков в клетке контролирует семейство белков LC3/GABARAP (microtubule-associated proteins 1A/1B Light Chain 3B/Gamma-aminobutyric acid receptor-associated protein), которое связано с развитием и созреванием аутофагосомы [9, 10].

Аутофагия является значимым процессом онкогенеза [11], влияя на эффективность противоопухолевой терапии и выживаемость больных [12]. Известно, что содержание белков, связанных с аутофагией, в ткани опухоли щитовидной железы связано с морфологическим типом опухоли. В частности, при папиллярном раке щитовидной железы максимальные уровни содержания белков LC3A, LC3B и p62 (индукторы аутофагосомы) отмечены при классическом варианте опухоли [13]. При этом, в случае мутации *BRAF-V600E* наблюдается увеличение содержания белка LC3B у больных с неблагоприятным прогнозом заболевания [13, 14]. В недавних исследованиях показана значимость изменения экспрессионных профилей генов, ассоциированных с аутофагией, в стадировании патологического процесса без связи с долгосрочным прогнозом заболевания [15].

Цель исследования. Изучение экспрессии и содержания белка LC3B в ткани пациентов с опухолевой патологией щитовидной железы.

Материалы и методы

В исследование было включено 65 пациентов с ПРЩЖ со стадированием T1–4N0–1M0 и 39 пациентов с доброкачественной патологией щитовидной железы (22 с фолликулярной аденомой и 17 с узловым зобом). Пациенты со злокачественными новообразованиями щитовидной железы были распределены на группы в зависимости от разме-

ра первичной опухоли: стадия T1–2N0M0 выявлена у 32 больных, а T3–4N0–1M0 — у 33. Группы в зависимости от наличия регионарных метастазов: 16 пациентов имели регионарные метастазы, а 49 больных — не имели. Также сформированы группы в зависимости от наличия прорастания капсулы: у 28 больных отмечено прорастание, 37 не имели признаков инвазии опухоли. У 8 пациентов был верифицирован фолликулярный подтип ПРЩЖ, а у 57 — классический. Мутация *BRAF-V600E* была выявлена у 18 человек.

Проведение данной работы одобрено этическим комитетом НИИ онкологии Томского НИМЦ. Все процедуры с вовлечением больных были проведены в соответствии с протоколом Хельсинкской декларации по правам человека (1964 г.) Больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Материалом исследования являлись образцы ткани злокачественной и доброкачественной опухоли, полученные при проведении оперативного лечения, находящиеся на расстоянии не менее 1 см от границы опухолей, которые после забора замораживались и хранились при температуре - 80 °С.

Выделение ДНК. ДНК выделяли с помощью набора FPET DNA — Extraction Kit (Биолинк, Россия). Для оценки количества выделенной ДНК оценивали ее концентрацию на спектрофотометре NanoDrop-2000 (Thermo Scientific, США). Полученная ДНК использовалась для ПЦР в режиме реального времени.

Определение мутации *BRAF-V600E*. Мутацию *BRAF-V600E* определяли с помощью набора реагентов Real-time-PCR-*BRAF-V600E* (Биолинк, Россия), предназначенного для выявления точечной мутации GTG→GGG в 600 кодоне гена *BRAF*. Анализ проводится методом аллель-специфичной ПЦР в реальном времени.

Выделение РНК. РНК выделяли с помощью набора RNeasy mini Kit, содержащего ДНК-азу I (Qiagen, Германия). Для оценки количества выделенной РНК на спектрофотометре NanoDrop-2000 (Thermo Scientific, США) оценивали концентрацию и чистоту выделенной РНК. Концентрация РНК составила от 80 до 250 нг/мкл, A260/A280=1,95–2,05; A260/A230=1,90–2,31. Целостность РНК оценивалась при помощи капиллярного электрофореза на приборе TapeStation (Agilent Technologies, США) и набора R6K ScreenTape (Agilent Technologies, США). RIN составил 5,6–7,8.

Количественная ПЦР с обратной транскрипцией в режиме реального времени. Уровень экспрессии генов оценивали при помощи количественной обратной-транскриптазной ПЦР в режиме реального времени (RT-qPCR) с использованием красителя SYBR Green на амплификаторе iCycler (BioRad, США). Для получения кДНК на матрице РНК проводили реакцию обратной транскрипции с помощью набора ОТ m-MuLV-RN (БиоЛабмикс, Россия) со случайными гексануклеотидными праймерами в соответствии с инструкцией к набору. ПЦР ставили в трех репликах в объеме 25 мкл, содержащем 12,5 мкл БиоМастер HS-qPCR SYBR Blue (БиоЛабмикс, Россия), 300 нМ прямого и обратного праймеров и 50 нг кДНК. LC3B: 5'-CCCAAACCGCAGACACAT-3', R5'-ATCCCACCAGCCAGCAC-3'; GAPDH: 5'-GGAAGTCAGGTGGAGCGA-3', R5'-GCAACAATATCCACTTTACCAGA-3'.

Двухшаговая программа амплификации включала 1 цикл — 94 °С, 10 мин — предварительная денатурация; 40 циклов — 1 шаг 94 °С, 10 с и 2 шаг 20 с — при температуре 60 °С. Праймеры были подобраны с использованием программы Vector NTI Advance 11.5 и базы данных NCBI (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucleotide>).

В качестве референсного гена использовали ген «домашнего хозяйства» фермента GAPDH (glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase), и уровень экспрессии каждого

целевого гена нормализовали по отношению к экспрессии GAPDH. Количественный анализ экспрессии проводили по $\Delta\Delta Ct$ по отношению к конститутивно-экспрессируемому гену-рефери фермента GAPDH.

Получение гомогенатов. Замороженную ткань (100 мг) гомогенизировали в жидком азоте, затем ресуспендировали в 300 мкл 50 мМ трис-HCl буфера (pH=7,5), содержащего 2 мМ АТФ, 5 мМ хлорид магния, 1 мМ дитиотреитол, 1 мМ ЭДТА и 100 мМ хлорид натрия. Гомогенат центрифугировали 60 мин при 10 000 g и 4 °С.

Электрофорез. Электрофорез проводили по Laemmli в 13% полиакриламидном геле.

Вестерн блоттинг. После электрофореза переносили полипептиды на PVDF-мембрану (Immobilon, Millipore, США). Иммунодетекцию проводили с антителами к LC3B (Affinity Biosciences, США). Затем мембрану подвергали обработке системой хемилюминесцентной детекции ECL (GE Healthcare, Великобритания). Анализ результатов осуществляли с использованием системы визуализации ChemiDocTM Touch Imaging System, а их плотность оценивали с помощью компьютерной программы «ImageLab» (BioRad, США). Стандартизация проводилась относительно β -актина. Результаты выражали в процентах от содержания показателей в неизменной ткани.

Статистическую обработку результатов проводили с применением пакета программ Statistica 12.0. Проверку нормальности проводили с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Результаты определения экспрессии генов представлены как Me (Q1; Q3). Значимость различий независимых параметров оценивали по критерию Манна-Уитни. Различия считали значимыми при $p < 0,05$. Для проведения корреляционного анализа использовали критерий Спирмена.

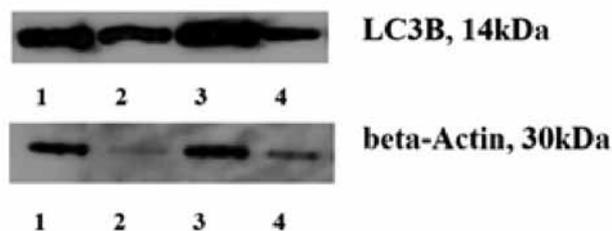
Результаты исследования

В результате проведенного исследования отмечено увеличение экспрессии и содержания белка LC3B в ткани папиллярного рака щитовидной железы в 2,7 и 3,15 раза по сравнению с тканью доброкачественной опухолевой патологии (табл. 1, рисунок).

Таблица 1. Экспрессия и содержание белка LC3B в ткани при опухолевой патологии щитовидной железы

| Показатель | Доброкачественная опухолевая патология | ПРЦЖ |
|-----------------------------------|--|--------------------------|
| Экспрессия LC3B, Усл. Ед. | 0,15 (0,20; 0,49) | 0,41 (0,04; 15,88)* |
| Белок LC3B, % от неизменной ткани | 45,19 (24,43; 104, 84) | 142,80 (102,00; 162,00)* |

* Значимость различий по сравнению с показателями у больных с доброкачественной опухолевой патологией ($p < 0,05$).



Содержание белка LC3B в ткани папиллярного рака щитовидной железы. 1, 3 — ткань злокачественной опухолевой патологии; 2, 4 — ткань доброкачественной опухолевой патологии

У пациентов с размером опухоли T3–N0–M0 выявлено увеличение содержания белка LC3B в 1,6 раза по сравнению с больными с T1–N0M0. Поражение регионарных лимфоузлов у больных ПРЦЖ было связано с ростом экспрессии и содержания LC3B в 2,0 и 2,4 раза соответственно, по сравнению с пациентами без регионарных метастазов (табл. 2).

Морфологические параметры опухоли, к которым относят прорастание капсулы щитовидной железы и морфологический подтип ПРЦЖ оказывали значимое влияние на процессы распространения новообразования. Выявлено увеличение экспрессии и содержания белка LC3B

Таблица 2. Экспрессия и содержание белка LC3B в ткани опухоли папиллярного рака щитовидной железы в зависимости от размера опухоли и наличия регионарных метастазов

| Показатель | Размер опухоли | | Наличие регионарных метастазов | |
|-----------------------------------|----------------------|-------------------------|--------------------------------|--------------------------|
| | T1–2 | T3–4 | N0M0 | N1M0 |
| Экспрессия LC3B, усл. ед. | 0,44 (0,03; 6,34) | 0,13 (0,02; 6,45) | 0,24 (0,06; 0,56) | 0,58 (0,02; 11,52)** |
| Белок LC3B, % от неизменной ткани | 61,20 (41,42; 91,26) | 102,00 (62,16; 132,62)* | 41,42 (28,11; 46,69) | 102,00 (67,97; 132,62)** |

* Значимость различий по сравнению с содержанием белка у пациентов со стадией заболевания T1–N0M0 ($p < 0,05$); ** значимость различий по сравнению с пациентами без регионарных лимфоузлов ($p < 0,05$).

Таблица 3. Экспрессия и содержание белка LC3B в ткани папиллярного рака щитовидной железы в зависимости от морфологических параметров опухоли

| Показатель | Наличие прорастания капсулы | | Морфологический подтип ПРЦЖ | |
|-----------------------------------|-----------------------------|-----------------------|-----------------------------|---------------------------|
| | нет | есть | Фолликулярный вариант ПРЦЖ | Классический вариант ПРЦЖ |
| Экспрессия LC3B, усл. ед. | 0,31 (1,16; 0,58) | 0,78 (0,22; 1,34)* | 0,31 (0,06; 51,20) | 0,40 (0,02; 3,84) |
| Белок LC3B, % от неизменной ткани | 59,00 (36,9; 109,64) | 102,00 (26,0; 144,0)* | 52,24 (23,48; 81,00) | 146,00 (130,54; 162,00)** |

* Значимость различий по сравнению с больными без признаков прорастания в капсулы ($p < 0,05$); ** значимость различий по сравнению с больных фолликулярным подтипом ПРЦЖ ($p < 0,05$).

в 2,5 и 1,7 раза соответственно у больных с наличием прорастания капсулы щитовидной железы по сравнению с пациентами без инвазии (табл. 3). При этом высокое содержание белка аутофагии показано при классическом варианте опухоли, где показатель был выше в 2,8 раза по сравнению с фолликулярным подтипом.

Выявлено, что мутация *BRAF-V600E* не оказала значимого влияния на изменение экспрессии и содержания белка LC3B и показатель не различался у пациентов с диким и мутантным геном *c-RAF* (табл. 4)

Таблица 4. Экспрессия и содержание белка LC3B в ткани папиллярного рака щитовидной железы в зависимости от наличия мутации *BRAF-V600E*

| | Дикий тип гена | Мутация <i>BRAF-V600E</i> |
|-----------------------------------|------------------------|---------------------------|
| Экспрессия LC3B, усл. ед. | 0,24 (0,02; 0,65) | 0,03 (0,00; 6,45) |
| Белок LC3B, % от неизменной ткани | 141,00 (39,70; 265,14) | 130,54 (109,64; 144,61) |

Обсуждение

Выявлено увеличение экспрессии и содержания белка LC3B в ткани опухоли пациентов со злокачественной опухолью щитовидной железы, которое было связано с увеличением размеров новообразования и наличием региональных метастазов. Полученные данные согласуются с ранее представленными фактами о роли генов, ассоциированных с аутофагией в стадировании опухолевого процесса [10, 15].

Выявлена связь изучаемых показателей с морфологическими параметрами опухоли. Наличие признаков прорастания капсулы щитовидной железы происходило на фоне высокого содержания белка LC3B в опухоли. Вероятно, активация процессов аутофагии играет решающую роль в формировании инвазивного и метастатического потенциала опухоли.

Активация аутофагии как значимого процесса онкогенеза отмечалась при классическом варианте ПРЩЖ, что согласуется с ранее полученными данными [14]. Однако связь мутации *BRAF-V600E* с содержанием белка LC3B не была подтверждена. Следовательно, выявлены дополнительные молекулярные маркеры ПРЩЖ, связанные со стадией опухолевого процесса, и свидетельствующие о высоком риске развития рецидивов заболевания.

Заключение

Таким образом, аутофагия является важным процессом, участвующим в опухолевом росте и развитии ПРЩЖ. Активация процессов «самопереваривания» играет решающую роль в про-

цессе онкогенеза, в формировании инвазивного и метастатического потенциала. Выявлено участие аутофагии в онкогенезе классического варианте папиллярного рака щитовидной железы. Связь наличия мутации *BRAF-V600E* в опухоли с экспрессией и содержанием белка LC3B не отмечена.

Вклад авторов:

Ковалева И.В. — написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи;

Спирина Л.В. — анализ полученных данных, утверждение окончательного варианта статьи;

Чижевская С.Ю. — получение данных для анализа, анализ полученных данных;

Кондакова И.В. — редактирование текста статьи;

Чойнзонов Е.Л. — разработка концепции.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Благодарности

Коллектив авторов выражает благодарность НИИ онкологии ТНИМЦ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Abdullah MI, Junit SM, Ng KL et al. Papillary Thyroid Cancer: Genetic Alterations and Molecular Biomarker Investigations // *Int. J. Med. Sci.* 2019;16(3):450–460. doi:10.7150/ijms.29935
2. Gugnoni M, Sancisi V, Gandolfi G et al. Cadherin-6 promotes EMT and cancer metastasis by restraining autophagy // *Oncogene.* 2017;36(5):667–677. doi:10.1038/onc.2016.237
3. Lewi ski A, Adamczewski Z. Papillary thyroid carcinoma: a cancer with an extremely diverse genetic background and prognosis // *Pol. Arch. Intern. Med.* 2017;127(6):388–389. doi:10.20452/pamw.4058
4. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC 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;26(1):1–133. doi:10.1089/thy.2015.0020
5. Araque KA, Gubbi S, Klubo-Gwiezdzinska J. Updates on the Management of Thyroid Cancer // *Horm. Metab. Res.* 2020;52(8):562–577. doi:10.1055/a-1089-7870
6. Spirina LV, Chizhevskaya SY, Kovaleva IV, Kondakova IV. The Association of the *BRAF-V600E* Mutation with the Expression of the Molecular Markers in the Primary Tumor and Metastatic Tissue in Papillary Thyroid Cancer. *Asian Pac // J. Cancer Prev.* 2021;22(7):2017–2024. doi:10.31557/APJCP.2021.22.7.2017

7. Spirina LV, Chizhevskaya SY, Kondakova IV. Molecular Profiling of Follicular Variant of Papillary Thyroid Cancer // *Bull. Exp. Biol. Med.* 2020;169(1):85–88. doi:10.1007/s10517-020-04830-9
8. Cunha LD, Yang M, Carter R et al. LC3-Associated Phagocytosis in Myeloid Cells Promotes Tumor Immune Tolerance // *Cell.* 2018;175(2):429–441.e16. doi:10.1016/j.cell.2018.08.061
9. Schaaf MB, Keulers TG, Vooijs MA, Rouschop KM. LC3/GABARAP family proteins: autophagy-(un)related functions // *FASEB J.* 2016;30(12):3961–3978. doi:10.1096/fj.201600698R
10. Yu X, Wu J, Wu Q, Sun S. Quantitative analysis of autophagy-related protein LC3B by quantum-dot-based molecular imaging // *Methods Cell Biol.* 2021;165:177–185. doi:10.1016/bs.mcb.2020.12.007
11. Satyavarapu EM, Das R, Mandal C et al. Autophagy-independent induction of LC3B through oxidative stress reveals its non-canonical role in anoikis of ovarian cancer cells // *Cell Death Dis.* 2018;9(10):934. doi:10.1038/s41419-018-0989-8
12. Gao P, Hao F, Dong X, Qiu Y. The role of autophagy and Beclin-1 in radiotherapy-induced apoptosis in thyroid carcinoma cells // *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2019;12(3):885–892.
13. Schwertheim S, Theurer S, Jastrow H et al. New insights into intranuclear inclusions in thyroid carcinoma: Association with autophagy and with BRAFV600E mutation // *PLoS One.* 2019;14(12):e0226199. doi:10.1371/journal.pone.0226199
14. Kim HM, Kim ES, Koo JS. Expression of Autophagy-Related Proteins in Different Types of Thyroid Cancer // *Int. J. Mol. Sci.* 2017;18(3):540. doi:10.3390/ijms18030540
15. Xu Q, Gao S, Miao J. The relationship between autophagy-related genes and the staging and prognosis of thyroid cancer: a bioinformatics analysis // *Gland. Surg.* 2021;10(8):2511–2527. doi:10.21037/gs-21-480

Поступила в редакцию 10.03.2022 г.

*I.V. Kovaleva^{1,2}, L.V. Spirina^{1,2}, S.Y. Chizhevskaya¹,
I.V. Kondakova¹, E.L. Choyntonov^{1,2}*

LC3B protein content and expression in the papillary thyroid cancer tissue, relation with the clinical and morphological parameters of the tumor

¹ Tomsk Research Institute for Oncology, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences

² Siberian State Medical University, Tomsk

Relevance. Papillary thyroid cancer (PCT) is the most common malignant tumor of all types of thyroid cancer (TC). Autophagy is a significant process of development and progression of tumors of various origins, including those in PCa. The aim of the study was to investigate the LC3B expression and content in the tissues of patients with tumor pathology of the thyroid gland.

Purpose of research. To study the features of expression and content of the LC3B protein, the relation with the BRAF-V600E mutation in patients with papillary thyroid cancer and benign thyroid pathology.

Materials and methods. The study included 65 patients with papillary thyroid cancer T1–4N0–1M0. The comparison group was represented by 39 patients with benign thyroid pathology (22 patients with follicular adenoma and 17 patients with nodular goiter). The expression of the LC3B protein was

assessed using the real-time PCR method, and the protein content was assessed by the Western blotting method. The BRAF-V600E mutation was determined using the Real-time-PCR-BRAF-V600E reagent kit.

Results. An increase in the expression and content of the LC3B protein was found in the papillary thyroid cancer in 2.7 and 3.15 times compared with patients with benign tumor pathology. Patients with tumor size T3–4N0–1M0 showed a 1.6-fold increase in the LC3B protein content compared with patients with T1–2N0M0. The defeat of regional lymph nodes in patients with PCa was associated with an increase in the expression and content of LC3B by 2.0 and 2.4 times, respectively, compared with patients without metastases. An increase in protein expression and content was revealed by 2.5 and 1.7 times, respectively, in patients with the presence of the thyroid capsule invasion compared with patients without invasion. At the same time, a high content of autophagy protein was shown in the classical variant of the tumor, where the indicator was 2.8 times higher than in the follicular subtype.

Conclusion. An increase in the expression and content of the LC3B protein in the papillary thyroid cancers was revealed. The activation of autophagy plays a decisive role in oncogenesis and in the invasive and metastatic potential formation. The autophagy activation was revealed in the classic variant of papillary thyroid cancer. The association of the BRAF-V600E mutation with the expression and content of the LC3B protein has not been shown.

Key words: papillary thyroid cancer, LC3B protein, BRAF-V600E, clinical and morphological parameters of the tumor

Сведения об авторах

Ковалева Ирина Владимировна, аспирант, лаборант-исследователь лаборатории биохимии опухолей, НИИ онкологии ТНИМЦ СО РАН, 634009, Россия, Томск, пер. Кооперативный, 5, irina.kovaleva.oncology@mail.ru

Спирина Людмила Викторовна, д.м.н., в.н.с. лаборатории биохимии опухолей, профессор кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики, НИИ онкологии ТНИМЦ СО РАН, 634009, Россия, Томск, пер. Кооперативный, 5, spirinalvl@mail.ru

Чижевская Светлана Юрьевна, д.м.н., в.н.с. отделения опухолей головы и шеи НИИ онкологии, НИИ онкологии ТНИМЦ СО РАН, 634009, Россия, Томск, пер. Кооперативный, 5, sch@oncology.tomsk.ru

Кондакова Ирина Викторовна, д.м.н., профессор РАН, заведующий лабораторией биохимии опухолей, НИИ онкологии ТНИМЦ СО РАН, 634009, Россия, Томск, пер. Кооперативный, 5, kondakova@oncology.tomsk.ru

Чойнзон Евгений Цыренович, д.м.н., профессор РАН, академик РАН, директор НИИ онкологии Томского НИМЦ, заведующий кафедрой онкологии, НИИ онкологии ТНИМЦ СО РАН, 634009, Россия, Томск, пер. Кооперативный, 5, choynzonov@tnimc.ru

Kovaleva Irina Vladimirovna, post-graduate student, laboratory assistant-researcher of the Laboratory of Cancer Biochemistry, Cancer Research Institute of the Tomsk National Research Medical Center, 634009, Russia, Tomsk, Kooperativny, 5, irina.kovaleva.oncology@mail.ru

Luidmila Viktorovna Spirina, Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher of the Laboratory of Cancer biochemistry, Department of Biochemistry and Molecular Biology Professor, Cancer Research Institute of the Tomsk National Research Medical Center, 634009, Russia, Tomsk, Kooperativny, 5, spirinalvl@mail.ru

Chizhevskaya Svetlana Yurievna, Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher department of head and neck tumors of the Research Institute of Oncology, sch@oncology.tomsk.ru

Kondakova Irina Viktorovna, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Russian Academy of Sciences, Head of the Laboratory of Tumor Biochemistry, Cancer Research Institute of the Tomsk National Research Medical Center, 634009, Russia, Tomsk, Kooperativny, 5, kondakova@oncology.tomsk.ru

Choinzonov Evgeny Tsyrenovich, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Russian Academy of Sciences, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director of the Cancer Research Institute of the Tomsk National Research Medical Center, Cancer Research Institute of the Tomsk National Research Medical Center, 634009, Russia, Tomsk, Kooperativny, 5, choynzonov@tnimc.ru