

ВЫЯВЛЕНИЕ АУТОАНТИТЕЛ, РАСПОЗНАЮЩИХ РАКОВО-СЕТЧАТОЧНЫЙ АНТИГЕН РЕКОВЕРИН, В КРОВИ ПАЦИЕНТОВ С НЕИНВАЗИВНЫМИ Фолликулярными Опухолями Щитовидной Железы с Ядрами Папиллярного Типа (NIFTP)

**Белоусов П.В.¹, Бобровская Я.И.³, Боголюбова А.В.^{1,3},
Сазыкин А.Ю.³, Шебзухов Ю.В.³, Шварц А.М.¹, Ланцаков К.В.⁴,
Ванушко В.Э.⁵, Купраш Д.В.^{1,3}, Абросимов А.Ю.^{2,5}**

¹ ФГБУН «Институт молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта» Российской академии наук, Москва, Россия

² ФГАУ ВПО «Национальный исследовательский технологический университет „МИСиС“», Москва, Россия

³ ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Россия

⁴ ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия

⁵ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Резюме. Циркулирующие аутоантитела, распознающие раково-сетчаточный аутоантиген рековерин (RCVRN-АутоАТ), являются высокоспецифичными биомаркерами раково-ассоциированной ретинопатии; в то же время они также могут выявляться у значительного числа пациентов с опухолями некоторых локализаций, не сопровождающимися возникновением ретинопатии. В настоящем исследовании при помощи дот-блот иммуноферментного анализа и Вестерн-блот анализа циркулирующие RCVRN-АутоАТ были выявлены у 4/7 (57%) пациентов с опухолями щитовидной железы (ЩЖ), принадлежащими к недавно выделенным в отдельную диагностическую категорию неинвазивным фолликулярным опухолям ЩЖ с ядрами папиллярного типа (NIFTP); при этом в других исследованных группах опухолей ЩЖ частота встречаемости RCVRN-АутоАТ была низкой (фолликулярные аденомы – 0/15, классический и фолликулярный варианты папиллярного рака – 1/20 (5%) и 1/15 (7%) соответственно) и значимо не отличалась от таковой в группе здоровых индивидов (0/15). Полученные нами данные позволяют рассматривать циркулирующие RCVRN-АутоАТ как потенциальный

Адрес для переписки:

Боголюбова Аполлинария Васильевна
ФГБУН «Институт молекулярной биологии
имени В.А. Энгельгардта» Российской академии наук
119991, Россия, Москва, ул. Вавилова, 32.
Тел.: 8 (499) 135-99-64.
Факс: 8 (499) 135-14-05.
E-mail: apollinariya.bogolyubova@gmail.com

Address for correspondence:

Bogolyubova Apollinariya V.
V. Engelhardt Institute of Molecular Biology
119991, Russian Federation, Moscow, Vavilov str., 32.
Phone: 7 (499) 135-99-64.
Fax: 7 (499) 135-14-05.
E-mail: apollinariya.bogolyubova@gmail.com

Образец цитирования:

П.В. Белоусов, Я.И. Бобровская, А.В. Боголюбова, А.Ю. Сазыкин, Ю.В. Шебзухов, А.М. Шварц, К.В. Ланцаков, В.Э. Ванушко, Д.В. Купраш, А.Ю. Абросимов «Выявление аутоантител, распознающих раково-сетчаточный антиген рековерин, в крови пациентов с неинвазивными фолликулярными опухолями щитовидной железы с ядрами папиллярного типа (NIFTP)» // Медицинская иммунология, 2019. Т. 21, № 4. С. 781-788.
doi: 10.15789/1563-0625-2019-4-781-788

© Белоусов П.В. и соавт., 2019

For citation:

P.V. Belousov, Ya.I. Bobrovskaya, A.V. Bogolyubova, A.Yu. Sazykin, Yu.V. Shebzukhov, A.M. Schwartz, K.V. Lanshchakov, V.E. Vanushko, D.V. Kuprash, A.Yu. Abrosimov "Detection of autoantibodies recognizing cancer-retina antigen recoverin in blood of patients with non-invasive follicular thyroid neoplasms with papillary-like nuclear features (NIFTP)", Medical Immunology (Russia)/ Meditsinskaya Immunologiya, 2019, Vol. 21, no. 4, pp. 781-788.
doi: 10.15789/1563-0625-2019-4-781-788

DOI: 10.15789/1563-0625-2019-4-781-788

биомаркер NIFTP, позволяющий дифференцировать эти опухоли от других опухолевых поражений ЩЖ.

Ключевые слова: реCOVERIN, аутоантитела, раково-сетчаточный антиген, неинвазивные фолликулярные опухоли щитовидной железы с ядрами папиллярного типа, щитовидная железа, рак щитовидной железы

DETECTION OF AUTOANTIBODIES RECOGNIZING CANCER-RETINA ANTIGEN RECOVERIN IN BLOOD OF PATIENTS WITH NON-INVASIVE FOLLICULAR THYROID NEOPLASMS WITH PAPILLARY-LIKE NUCLEAR FEATURES (NIFTP)

Belousov P.V.^a, Bobrovskaya Ya.I.^c, Bogolyubova A.V.^{a,b}, Sazykin A.Yu.^c, Shebzukhov Yu.V.^c, Schwartz A.M.^a, Lanshchakov K.V.^d, Vanushko V.E.^e, Kuprash D.V.^{a,c}, Abrosimov A.Yu.^{b,e}

^a Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

^b National University of Science and Technology "MISIS", Moscow, Russian Federation

^c Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

^d Central Clinical Hospital of the Russian Presidential Administration, Moscow, Russian Federation

^e National Medical Research Center for Endocrinology, Moscow, Russian Federation

Abstract. Autoantibodies recognizing the cancer-retina autoantigen called recoverin (RCVRN-AutoAb) may serve as a highly specific biomarker of cancer-associated retinopathy. However, they may also be found in some cancer patients without clinical evidence of retinopathy. In the present study, dot-ELISA and Western blot assays were used to demonstrate the presence of circulating RCVRN-AutoAb in 4/7 (57%) of patients with recently recognized pathological entity, non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFTP); other thyroid tumors represented by follicular adenomas, and classical and follicular variants of papillary thyroid carcinomas, demonstrated low frequencies of RCVRN-AutoAb (0/15, 1/20 (5%) and 1/15 (7%), respectively), with no significant differences from healthy individuals (0/15). Our data implicate the circulating RCVRN-AutoAb as a potential biomarker of NIFTP capable of discrimination of this novel pathological entity from other thyroid tumors.

Keywords: recoverin, autoantibodies, cancer-retina antigen, non-invasive follicular-patterned tumor with papillary-like nuclear features, thyroid, thyroid cancer

Работа поддержана Российским научным фондом (грант 16-15-10423).

Введение

РеCOVERIN (RCVRN) представляет собой Ca²⁺-связывающий белок, в норме экспрессирующийся исключительно фоторецепторными клетками сетчатки глаза и отвечающий за Ca²⁺-зависимую регуляцию десенситизации фотоактивированного родопсина [5, 10]. Абerrантная экспрессия реCOVERINA опухолевыми клетками за пределами гематоретинального барьера является ключевым событием в патогенезе паранеопластического аутоиммунного синдрома – раково-ассоциированной ретинопатии (cancer-associated retinopathy, CAR), чаще всего выявляемой у пациентов с мелкоклеточным раком легкого [3]. Циркулирующие реCOVERIN-распознающие аутоантитела

(RCVRN-АутоАТ) являются высокоспецифичным маркером паранеопластической этиологии при ретинопатии неясного генеза. Вместе с тем такие аутоантитела также выявляются у значительного числа пациентов с карциномами легких и некоторых других опухолей, не демонстрирующих клинических признаков ретинопатии, что позволяет рассматривать их как биомаркер соответствующих опухолей в более широком контексте, нежели редкие случаи CAR [11].

В представленном исследовании, с использованием дот-блот и Вестерн-блот гибридизации сывороток пациентов с рекомбинантным реCOVERINOM, мы продемонстрировали наличие циркулирующих RCVRN-АутоАТ в значительном проценте (4/7, 57%) пациентов с неинвазивными фолликулярными опухолями щитовидной железы с ядрами папиллярного типа (non-invasive

follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features, NIFTP) – нового класса опухолей щитовидной железы (ЩЖ), занимающих промежуточное положение между доброкачественными фолликулярными аденомами (ФАЩЖ) и злокачественными опухолями ЩЖ [1, 7, 9]. При этом частоты встречаемости RCVRN-АутоАТ при других опухолевых поражениях ЩЖ (классический (1/20, 5%) и фолликулярный (1/15, 7%) варианты папиллярного рака, а также фолликулярные аденомы (0/15)) значимо не отличались от таковой в группе здоровых индивидов (0/15). Полученные нами данные позволяют рассматривать RCVRN-АутоАТ как перспективный биомаркер NIFTP, потенциально применимый для предоперационной дифференциальной диагностики новообразований ЩЖ в случае «неопределенных» заключений по результатам тонкоигольной пункционной биопсии.

Материалы и методы

В исследование были включены пациенты, прооперированные в 2008–2009 годах в Эндокринологическом научном центре (в настоящее время – ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России) по поводу узловых образований щитовидной железы, у которых по данным гистологического исследования послеоперационного материала был установлен один из следующих диагнозов: фолликулярная аденома щитовидной железы (ФАЩЖ), классический вариант папиллярного рака ЩЖ (кПРЩЖ) и фолликулярный вариант папиллярного рака ЩЖ (ФВ-ПРЩЖ). В дальнейшем часть опухолей в группах ФАЩЖ и ФВ-ПРЩЖ была реклассифицирована с учетом новых диагностических критериев как «неинвазивные фолликулярные опухоли с ядрами папиллярного типа» (NIFTP) [1, 7, 9]. Все пациенты подписывали информированное согласие на использование их биологического материала в исследовательских целях.

Для получения рекомбинантного RCVRN тотальную мРНК человеческих семенников обратно транскрибировали с использованием олиго(dT)-праймера, и полноразмерную кодирующую последовательность гена RCVRN амплифицировали при помощи ПЦР с праймерами 5'-АТАСААТТГСАТГГГГААСAGCAAAAGTGG-3' (прямой праймер, жирным шрифтом выделен сайт рестрикции MfeI) и СТАСТCGAGTCA GGCGTTCTTCATCTTTTCCT (обратный праймер, жирным шрифтом выделен сайт рестрикции XhoI). Кодирующую последовательность RCVRN клонировали в вектор pET-28b (Novagen) по сайтам EcoRI/XhoI. Рекомбинантный белок получали в штамме *E. coli* BL21(DE3) после 12-часовой

индукции изопропил- β -тиогалактопиранозидом (IPTG) в конечной концентрации 5 мМ. Очищенный препарат рекомбинантного RCVRN получали из телец включения при помощи металлохелатной аффинной хроматографии (BioScale Mini Profinity IMAC column (Bio-Rad)) в денатурирующих условиях согласно протоколу производителя.

Для выполнения дот-блот ИФА препарат белка в растворе, содержащем 100 мМ NaH₂PO₄, 10 мМ Tris-HCl; pH 8,0 и 8М мочевины, наносили на нитроцеллюлозную мембрану (0,5–1 мкг белка на точку в объеме 1 мкл) и высушивали. Мембраны уравнивали в буфере TBST (Tris-HCl 0,01М pH 8,0, NaCl 0,15М, Tween-20 0.05 % (v/v)) и инкубировали при комнатной температуре на орбитальном шейкере в блокирующем растворе 5% обезжиренного сухого молока в TBST в течение 1 часа. Далее каждую мембрану на протяжении ночи инкубировали при +4 °С с индивидуальной сывороткой, преинкубированной с осветленным клеточным лизатом штамма *E. coli* BL-21(DE3) (2 мг/мл) и разведенной в блокирующем буфере в отношении 1/300. Мембраны промывали в трех сменах TBST по 15 мин и инкубировали при комнатной температуре на орбитальном шейкере в течение 1 часа со взятыми в разведении 1/3000 вторичными антителами к Fc γ -фрагментам человеческих иммуноглобулинов, конъюгированными с щелочной фосфатазой (Jackson ImmunoResearch). После конечной отмывки мембран 3 раза по 15 минут в TBST, выявление гибридационного сигнала проводили при помощи хромогенной реакции с использованием нитросинего тетразолия (NBT) и 5-бром-4-хлор-3-индолилфосфата (NBT/BCIP, Sigma-Aldrich).

Для выполнения Вестерн-блот анализа препарат рекомбинантного рековерина (500 нг на дорожку) электрофоретически разделяли в 10% полиакриламидном геле в денатурирующих условиях по стандартной методике. После окончания электрофореза гель уравнивали в буфере для переноса (47,9 мМ Tris-base, 38,6 мМ глицина, 0,04% (w/v) додецилсульфата натрия, 20% (v/v) этанола), после чего выполняли электроблоттинг стандартным полусухим методом. Блокировка, гибридизация с сыворотками пациентов и вторичными антителами проводилась по протоколу, аналогичному вышеописанному для дот-блот ИФА с нижеследующими модификациями: разведение сыворотки 1/1200, вторичные антитела – анти-Fc γ человека, конъюгированные с пероксидазой хрена (Thermo Scientific Pierce), разведение вторичных антител – 1/10 000. Детекцию иммунохимического сигнала проводили с помощью набора Pierce SuperSignal West Pico

Chemiluminescent Substrate. Хемилюминесценцию фиксировали на синечувствительной пленке для общей рентгенологии KODAK MXB Medical X-Ray Film.

Результаты и обсуждение

Ранее для выявления потенциальных аутоантительных биомаркеров для дифференциальной диагностики высокодифференцированных опухолей ЩЖ нами был применен подход, основанный на одновременной детекции аутоантител ко множеству кандидатных аутоантигенов (в том числе рековерину) с помощью гибридизации с рекомбинантными антигенами в точке на носителе (дот-блот ИФА) [2]. В когорте из 42 пациентов RCVRN-АутоАТ в титре $\geq 1/300$ были выявлены у трех (7%) пациентов, опухоли которых были изначально диагностированы как кПРЩЖ (1/19, 5%) и ФАЩЖ (2/14, 14%) (рис. 1), что, очевидно, не удовлетворяло критериям дифференциально-диагностического биомаркера.

Вместе с тем пересмотр изначальных диагнозов с использованием неконсервативных критериев злокачественности [4] и новых диагностических критериев ВОЗ 2017 года [1, 7, 9] привел к реклассификации значительного числа опухолей, изначально диагностированных как ФАЩЖ или ФВ-ПРЩЖ, однако в настоящее время выделяемых в отдельную группу «неинвазивных

фолликулярных опухолей с ядрами папиллярного типа» (non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features, NIFTP) (см. ниже); среди реклассифицированных таким образом опухолей оказались опухоли двух из трех пациентов, у которых были выявлены RCVRN-АутоАТ (рис. 1).

С учетом этих данных, мы предположили, что RCVRN-АутоАТ могут служить специфичным биомаркером опухолей новой диагностической категории NIFTP. Для проверки данной гипотезы мы исследовали сывороточную реактивность против рекомбинантного RCVRN в расширенной когорте пациентов ($n = 57$, табл. 1) с различными опухолями ЩЖ с использованием Вестерн-блот – анализа (рис. 1 и табл. 1). В результате проведенного анализа, RCVRN-АутоАТ в титре $\geq 1/1200$ были выявлены у 1/20 (5%) пациентов с кПРЩЖ, 1/15 (7%) пациентов с ФВ-ПРЩЖ и ни у одного из 15 пациентов с ФАЩЖ (табл. 1). Следует отметить, что низкая частота встречаемости RCVRN-АутоАТ у пациентов с кПРЩЖ соответствует опубликованным данным Savchenko с соавт. [11], не обнаруживших RCVRN-АутоАТ ни в одном из 12 проанализированных случаев ПРЩЖ. В то же время в подгруппе из семи пациентов с NIFTP, RCVRN-АутоАТ были выявлены у четырех (57%) (рис. 1 и табл. 1); различия в частотах встречаемости анти-RCVRN аутоантител между группой NIFTP и другими ис-

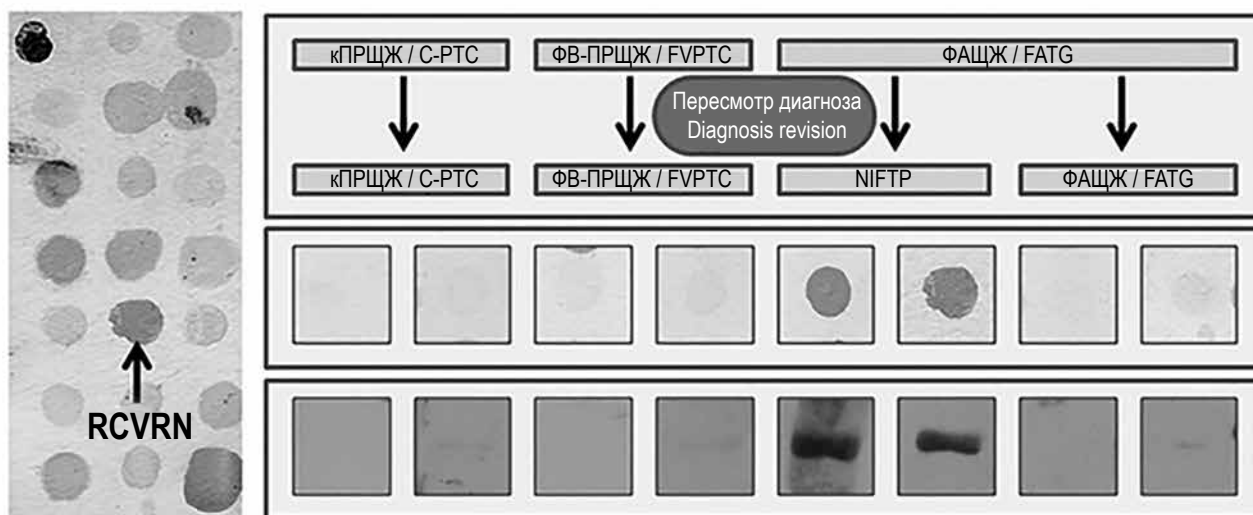


Рисунок 1. Выявление RCVRN-АутоАТ у пациентов с NIFTP

Примечание. Слева – дот-блот ИФА с кандидатными опухолевыми аутоантигенами, положительный гибридационный сигнал RCVRN-АутоАТ отмечен стрелкой; справа сверху – изначальные и пересмотренные диагнозы некоторых пациентов; справа посередине и внизу – репрезентативные гибридационные сигналы RCVRN-АутоАТ в дот-блот ИФА (разведение сыворотки 1/300) и Вестерн-блот анализе (разведение сыворотки 1/1200) соответственно.

Figure 1. Detection of RCVRN-AutoAb in NIFTP patients

Note. Left, dot-blot ELISA with candidate tumor autoantigens, the positive RCVRN-AutoAb hybridization signal is marked with arrow; upper right, initial and revised diagnoses in some patients; middle and lower right, representative RCVRN-AutoAb hybridization signals in dot-blot ELISA (serum dilution 1/300) and WB analysis (serum dilution 1/1200), respectively.

следованными группами пациентов оказались статистически значимыми ($p < 0,05$ во всех парных сравнениях, табл. 1).

На протяжении длительного времени обнаружение в гистологическом материале удаленной опухоли характерных ядерных изменений (продольные борозды, ядерные псевдовключения, полиморфизм размера и формы ядер и др.) являлось необходимым и достаточным критерием установления диагноза ПРЩЖ, при этом опухоли преимущественно либо исключительно фолликулярного строения трактовались как ФВ-ПРЩЖ. Фактически для инкапсулированных опухолей фолликулярного строения без гистологических признаков инвазивного роста обнаружение соответствующих ядерных изменений являлось единственным критерием, отличающим доброкачественную ФАЩЖ от злокачественного ФВ-ПРЩЖ.

Вместе с тем постепенно накапливались данные о том, что хирургическое удаление неинвазивных форм ФВ-ПРЩЖ приводит к полному излечению даже при минимальном допустимом

объеме хирургического вмешательства (лобэктомия/гемитиреоидэктомия) и без проведения послеоперационной радиойодтерапии [9]. В конечном счете это привело к переводу этих опухолей из категории «категорично злокачественных» в категорию «опухоли с низкой степенью злокачественности» (low-grade) с введением новой диагностической категории «неинвазивных фолликулярных опухолей с ядрами папиллярного типа» (NIFTP) [1, 7, 9]. Несмотря на то что текущие стандарты лечения NIFTP соответствуют таковым для доброкачественных опухолей ЩЖ, большинство авторов рассматривает данные опухоли как пограничные между доброкачественными и злокачественными поражениями ЩЖ [1].

Таким образом, с учетом новизны данной диагностической категории, принципиально пограничной природы соответствующих опухолей, а также предсказуемо высокой степени пересечения патоморфологических и молекулярных особенностей ФАЩЖ, ФВ-ПРЩЖ и NIFTP, биомаркеры, способные дифференцировать NIFTP и родственные ей опухоли, представляют несо-

ТАБЛИЦА 1. РЕЗУЛЬТАТЫ ДОТ-БЛОТ ИФА И ВЕСТЕРН-БЛОТ АНАЛИЗА НА НАЛИЧИЕ ЦИРКУЛИРУЮЩИХ RCVRN-АутоАТ У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ ОПУХОЛЕВЫМИ ПОРАЖЕНИЯМИ ЩЖ И ЗДОРОВЫХ ИНДИВИДОВ

TABLE 1. RESULTS OF DOT-BLOT ELISA AND WESTERN-BLOT ANALYSIS FOR THE PRESENCE OF CIRCULATING RCVRN-AutoAb IN PATIENTS WITH VARIOUS THYROID NEOPLASMS AND HEALTHY VOLUNTEERS

| Частоты встречаемости RCVRN-АутоАТ у пациентов с опухолевыми поражениями ЩЖ Frequencies of RCVRN-AutoAb in patients with thyroid neoplasms | | | | | |
|---|---------------|------------------|-----------|-------------|---------------------|
| | кПРЩЖ cPTC | ФВ-ПРЩЖ FVPTC | NIFTP | ФАЩЖ FTA | Контроль Control |
| RCVRN-АутоАТ RCVRN-AutoAb | 1/20 (5%) | 1/15 (7%) | 4/7 (57%) | 0/15 | 0/15 |
| Статистический анализ различий в частотах встречаемости RCVRN-АутоАТ между группами пациентов с опухолевыми поражениями ЩЖ (p-уровень по критерию точной вероятности Фишера) Statistical analysis of differences between frequencies of RCVRN-AutoAb between groups of patients with thyroid neoplasms (p-value for Fisher's exact test) | | | | | |
| | кПРЩЖ cPTC | ФВ-ПРЩЖ FVPTC | NIFTP | ФАЩЖ FTA | Контроль Control |
| кПРЩЖ cPTC | | 1 | 0,0089 | 0,44 | 1 |
| ФВ-ПРЩЖ FVPTC | | | 0,021 | 1 | 1 |
| NIFTP | | | | 0,0048 | 0,0048 |
| ФАЩЖ FTA | | | | | 1 |
| Контроль Control | | | | | |

Примечание. кПРЩЖ – классический вариант папиллярного рака щитовидной железы; ФВ-ПРЩЖ – фолликулярный вариант папиллярного рака щитовидной железы; NIFTP – неинвазивная фолликулярная опухоль щитовидной железы с ядрами папиллярного типа; ФАЩЖ – фолликулярная аденома щитовидной железы.

Note. cPTC, classical papillary thyroid cancer; FVPTC, follicular variant of papillary thyroid cancer; NIFTP, non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features; FTA, follicular thyroid adenoma.

мненную ценность. В этом контексте полученные нами данные позволяют рассматривать RCVRN-АутоАТ как перспективный класс-специфичный биомаркер NIFTP, потенциально применимый для предоперационной дифференциальной диагностики новообразований ЩЖ в случае «неопределенных» заключений тонкоигольной пункционной биопсии.

Традиционно экспрессию реверина и возникновение аутоиммунного ответа на этот аутоантиген связывают с очевидно злокачественными опухолями, преимущественно раком легкого. В то же время описаны единичные случаи возникновения CAR с RCVRN-АутоАТ и при доброкачественных новообразованиях различных локализаций [8, 12]. Недавний анализ экспрессии реверина в опухолях почки продемонстрировал ее наличие в 11/12 (92%) случаев доброкачественных онкоцитом почки, однако сывороточные RCVRN-АутоАТ не были обнаружены ни в одном из проанализированных случаев [6]. В нашем исследовании наличие RCVRN-АутоАТ специфично маркировало NIFTP – группу опухолей с пограничной степенью злокачественности [1]. Таким образом, вышеописанные данные позволяют сделать вывод о том, что экспрессия и иммуногенность реверина не являются эксклюзивными характеристиками злокачественных опухолей и в зависимости от тканевого контекста могут иметь место в опухолях, лежащих

в любой части спектра от полностью доброкачественных до высокозлокачественных. Альтернативной гипотезой появления циркулирующих RCVRN-АутоАТ при NIFTP может быть кросс-реактивность с эпитопами других нейрональных белков, гомологичных реверину (гиппокальцин HPCA, гиппокальцин-подобные белки HPCAL1, VSNL1 и HPCAL4, нейрокальцин NCALD). Дальнейший детальный анализ экспрессии реверина и его гомологов в тканях NIFTP и других опухолей ЩЖ, а также эпитопной специфичности RCVRN-АутоАТ у пациентов с NIFTP позволит более детально изучить иммунобиологические аспекты обнаруженного феномена, а также перспективы диагностического применения RCVRN-АутоАТ для дифференциальной диагностики опухолевых поражений ЩЖ.

Благодарности

Авторы благодарят заведующего кафедрой иммунологии биологического факультета МГУ, отделом молекулярной иммунологии НИИ ФХБ имени А.Н. Белозерского и лабораторией молекулярной иммунологии ИМБ имени В.А. Энгельгардта РАН, академика РАН, доктора биологических наук, профессора С.А. Недоспасова за ценные замечания в процессе подготовки рукописи.

Список литературы / References

1. Абросимов А.Ю. Инкапсулированные фолликулярные опухоли щитовидной железы неопределенного злокачественного потенциала в новой международной гистологической классификации // Клиническая и экспериментальная тиреоидология, 2018. Т. 13, № 4. С. 9-15. [Abrosimov A.Yu. Encapsulated follicular thyroid tumors of uncertain malignant potential in the new international histological classification. *Klinicheskaya i eksperimentalnaya tireoidologiya = Clinical and Experimental Thyroidology*, 2018, Vol. 13, no. 4, pp. 9-15. (In Russ.)]
2. Ланщачков К.В., Белоусов П.В., Ванушко В.Э., Абросимов А.Ю., Купраш Д.В., Кузнецов Н.С. Аутоантительные биомаркеры в дифференциальной диагностике фолликулярных опухолей щитовидной железы // Эндокринная хирургия, 2012. Т. 2. С. 15-20. [Lanshchakov K.V., Belousov P.V., Vanushko V.E., Abrosimov A.Yu., Kuprash D.V., Kuznetsov N.S. Autoantibody profiling of benign and malignant thyroid tumors and design of a prototype diagnostic array. *Endokrinnyaya khirurgiya = Endocrine Surgery*, 2012, Vol. 2, pp. 15-20. (In Russ.)]
3. Bazhin A.V., Schadendorf D., Philippov P.P., Eichmüller S.B. Recoverin as a cancer-retina antigen. *Cancer Immunol. Immunother.*, 2007, Vol. 56, no. 1, pp. 110-116.
4. Belousov P.V., Bogolyubova A.V., Kim Y.S., Abrosimov A.Y., Kopylov A.T., Tvardovskiy A.A., Lanshchakov K.V., Sazykin A.Y., Dvinskikh N.Y., Bobrovskaya Y.I., Selivanova L.S., Shilov E.S., Schwartz A.M., Shebzukhov Y.V., Severskaia N.V., Vanushko V.E., Moshkovskii S.A., Nedospasov S.A., Kuprash D.V. Serum immunoproteomics combined with pathological reassessment of surgical specimens identifies TCP-1ζ autoantibody as a potential biomarker in thyroid neoplasia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2015, Vol. 100, no. 9, pp. E1206-E1215.
5. Dizhoor A.M., Ray S., Kumar S., Niemi G., Spencer M., Brolley D., Walsh K.A., Philipov P.P., Hurley J.B., Stryer L. Recoverin: a calcium sensitive activator of retinal rod guanylate cyclase. *Science*, 1991, Vol. 251, no. 4996, pp. 915-918.
6. Golovastova M.O., Tsoy L.V., Bocharnikova A.V., Korolev D.O., Gancharova O.S., Alekseeva E.A., Kuznetsova E.B., Savvateeva L.V., Skorikova E.E., Strelnikov V.V., Varshavsky V.A., Vinarov A.Z., Nikolenko V.N., Glybochko P.V., Zernii E.Y., Zamyatnin A.A. Jr, Bazhin A.V., Philippov P.P. The cancer-retina antigen recoverin as a potential biomarker for renal tumors. *Tumour Biol.*, 2016, Vol. 37, no. 7, pp. 9899-9907.
7. Lloyd R.V., Osamura R.Y., Klöppel G., Rosai J. WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs. 4th ed. Lyon: IARC Press, 2017.

8. Machida S., Ohguro H., Ishida K., Suzuki M., Kawagishi K. Recoverin-associated retinopathy secondary to Warthin tumor of parotid gland. *Doc. Ophthalmol.*, 2014, Vol. 129, no. 2, pp. 123-128.
9. Nikiforov Y.E., Seethala R.R., Tallini G., Baloch Z.W., Basolo F., Thompson L.D.R., Barletta J.A., Wenig B.M., Al Ghuzlan A., Kakudo K., Giordano T.J., Alves V.A., Khanafshar E., Asa S.L., El-Naggar A.K., Gooding W.E., Hodak S.P., Lloyd R.V., Maytal G., Mete O., Nikiforova M.N., Nosé V., Papotti M., Poller D.N., Sadow P.M., Tischler A.S., Tuttle R.M., Wall K.B., LiVolsi V.A., Randolph G.W., Ghossein R.A. Nomenclature revision for encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma: A paradigm shift to reduce overtreatment of indolent tumors. *JAMA Oncol.*, 2016, Vol. 2, no. 8, pp. 1023-1029.
10. Philippov P.P., Zernii E.Y. Recoverin. *Encyclopedia of Signaling Molecules*. New York: Springer New York, 2016, pp. 1-9.
11. Savchenko M.S., Goncharskaia M.A., Skorikova E.E., Eichmüller S.B., Kushlinsky N.E., Bazhin A.V., Philippov P.P. Autoantibodies against the Ca(2+)-binding protein recoverin in blood sera of patients with various oncological diseases. *Oncol. Lett.*, 2012, Vol. 3, no. 2, pp. 377-382.
12. Tanaka A., Takase H., Adamus G., Mochizuki M. Cancer-associated retinopathy caused by benign thymoma. *Br. J. Ophthalmol.*, 2010, Vol. 94, no. 4, pp. 526-528.

Авторы:

Белоусов П.В. — младший научный сотрудник лаборатории передачи внутриклеточных сигналов в норме и патологии ФГБУН «Институт молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта» Российской академии наук, Москва, Россия

Бобровская Я.И. — лаборант кафедры иммунологии биологического факультета ГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Россия

Боголюбова А.В. — младший научный сотрудник лаборатории передачи внутриклеточных сигналов в норме и патологии ФГБУН «Институт молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта» Российской академии наук; кафедра иммунологии биологического факультета ГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Россия

Сазыкин А.Ю. — к.б.н., старший научный сотрудник отдела молекулярной иммунологии НИИ ФХБ имени А.Н. Белозерского ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Россия

Шебзухов Ю.В. — к.б.н., научный сотрудник отдела молекулярной иммунологии НИИ ФХБ имени А.Н. Белозерского ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Россия

Authors:

Belousov P.V., Junior Research Associate, Laboratory of Intracellular Signaling in Health and Disease, Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

Bobrovskaya Ya.I., Laboratory Assistant, Immunology Department, Faculty of Biology, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

Bogolyubova A.V., Junior Research Associate, Laboratory of Intracellular Signaling in Health and Disease, Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences; Immunology Department, Faculty of Biology, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

Sazykin A.Yu., PhD (Biology), Senior Research Associate, Department of Molecular Immunology, A. Belozersky Institute of Physico-Chemical Biology, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

Shebzukhov Yu.V., PhD (Biology), Research Associate, Department of Molecular Immunology, A. Belozersky Institute of Physico-Chemical Biology, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

Шварц А.М. — к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории передачи внутриклеточных сигналов в норме и патологии ФГБУН «Институт молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта» Российской академии наук, Москва, Россия

Ланцаков К.В. — хирург отдела хирургии ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия

Ванушко В.Э. — д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела хирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Купраш Д.В. — д.б.н., профессор, член-корр. РАН, заведующий лабораторией передачи внутриклеточных сигналов в норме и патологии ФГБУН «Институт молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта» Российской академии наук; кафедра иммунологии биологического факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Россия

Абросимов А.Ю. — д.м.н., профессор, заведующий отделом фундаментальной патоморфологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения РФ; лаборатория «Физические методы, акустооптическая и лазерная аппаратура для задач диагностики и терапии онкологических заболеваний» ФГАУ ВПО «Национальный исследовательский технологический университет „МИСиС“», Москва, Россия

Schwartz A.M., PhD (Biology), Senior Research Associate, Laboratory of Intracellular Signaling in Health and Disease, Engelhardt Institute of Molecular Biology, Moscow, Russian Federation

Lanshchakov K.V., Surgeon, Department of Surgery, Central Clinical Hospital of the Russian Presidential Administration, Moscow, Russian Federation

Vanushko V.E., PhD, MD (Medicine), Senior Research Associate, Department of Surgery, National Medical Research Center for Endocrinology, Moscow, Russian Federation

Kuprash D.V., PhD, MD (Biology), Professor, Head, Laboratory of Intracellular Signaling in Health and Disease, Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences; Immunology Department, Faculty of Biology, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

Abrosimov A.Yu., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Basic Pathology, National Medical Research Center for Endocrinology; Laboratory “Physical Methods, Acousto-Optical and Laser Devices for Diagnosis and Therapy of Oncological Diseases”, National University of Science and Technology “MISIS”, Moscow, Russian Federation

Поступила 28.11.2018
Принята к печати 07.12.2018

Received 28.11.2018
Accepted 07.12.2018