

Exempla verbis sunt utiliora

*Морфогенетичні аспекти
біомінералізації при захворюваннях
щитоподібної залози*

2012

ЗМІСТ

ВСТУП.....	3
РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	6
1.1 Анатомо-фізіологічні особливості щитоподібної залози.....	6
1.2 Етіологія проліферативних процесів щитоподібної залози.....	7
1.3 Загальна характеристика патологічної біомінералізації тканин організму.....	8
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	10
РОЗДІЛ 3 РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	11
3.1 Морфологічне дослідження змін при біомінералізації вузлових захворювань щитоподібної залози.....	12
3.2 Результати рентген-дифракційного фазового аналізу.....	18
ВИСНОВКИ.....	21
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	22

ВСТУП

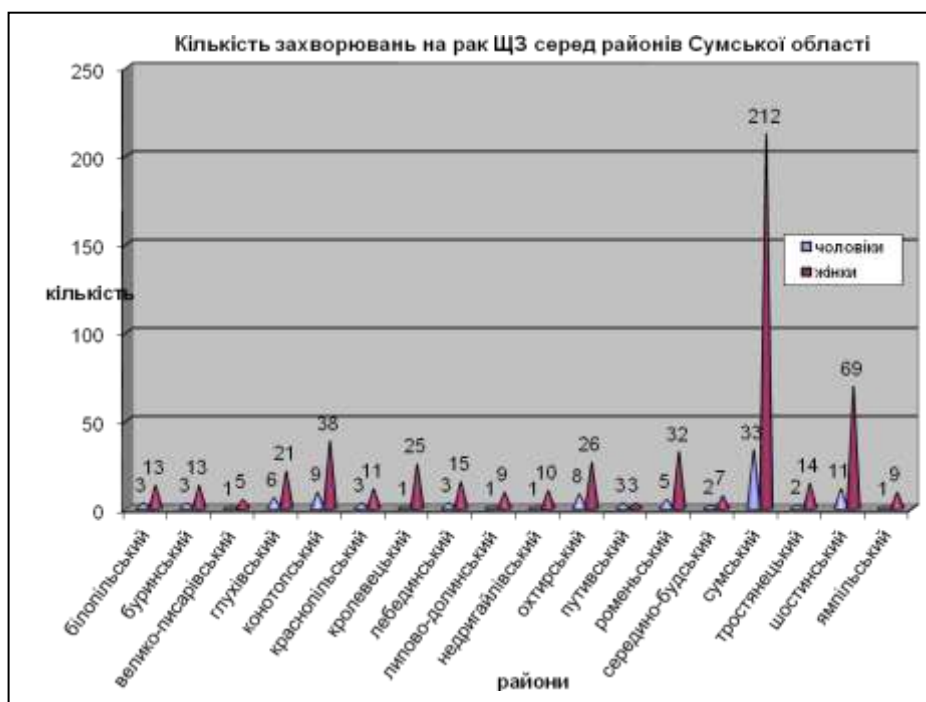
Актуальність теми

Серед актуальних проблем сучасної медицини особливе місце займає зростання патології щитоподібної залози (ЩЗ), яке обумовлене складною екологічною ситуацією в деяких регіонах України. Загальновідомо, що рівень здоров'я населення знаходиться в прямій залежності від стану навколишнього середовища, а ендокринна система, має найбільш високу чутливість до токсичних екзогенних впливів. Захворювання ЩЗ в структурі ендокринної патології посідають друге місце після цукрового діабету. Щорічно в Україні зростає кількість проліферативних захворювань ЩЗ [4,5,7]. До них належать: вузловий зоб, злоякісні та доброякісні новоутворення. Особливу увагу привертають злоякісні захворювання, адже захворюваність на рак ЩЗ в нашій країні має тенденцію до зростання. За даними Міністерства охорони здоров'я України, щорічно збільшується кількість хворих на злоякісні новоутворення залози, насамперед, серед потерпілих від аварії на Чорнобильській атомній електростанції, а так само мешканців екологічно неблагополучних регіонів [8,9]. Так, на початку 80-х років, до Чорнобильської аварії захворюваність на рак ЩЗ в Україні складала 1,0-1,5 випадку на 100000 населення, а в 2007 році складала вже 5,2 на 100 тис. населення. Однією з причин підвищення захворюваності, є первинне ушкодження ДНК радіацією з подальшим злоякісним проростанням тканин та зниженням унаслідок опромінення функціональної активності ЩЗ, і, як наслідок, виникнення дефіциту відповідних гормонів. Компенсувати їх недостатність організм намагається підвищеним синтезом ТТГ, що у свою чергу приводить до розростання тканини ЩЗ і можливим її злоякісним переродженням [4,5].

Рак ЩЗ знаходиться на 18 місці серед злоякісних новоутворень України і складає біля 1,3%. Темпи зростання захворюваності на злоякісні новоутворення ЩЗ за рік складають 3,1%. Жінки хворіють даною патологією вдвічі частіше, ніж чоловіки. Так, серед жінок, хворих на злоякісні пухлини,

кількість раку ЩЗ склала 2%, а серед чоловіків 0,4% [11]. Мешканці міст та сільської місцевості хворіють на дану патологію однаково часто. Захворюваність на рак ЩЗ серед районів Сумської області наведена в діаграмі №1 [7,11,12].

Проблема діагностики проліферативних захворювань ЩЗ була і залишається актуальною. Під час практичної діяльності патологоанатоми помічають деякі закономірності патоморфологічних змін у біопсійному матеріалі ЩЗ при диференціюванні доброякісних та злоякісних пухлин. Однією з них є біомінералізація. Саме цей критерій дуже нас зацікавив і ми вирішили опрацювати випадки виявлення біомінералізації при вузлових захворюваннях ЩЗ, проаналізувати ці зміни та зробити певні висновки.



Діаграма 1. Відображення захворюваності на рак щитоподібної залози серед районів Сумської області за період 1.01.2010-31.12.2010

Мета і завдання дослідження

Метою роботи є вивчення процесу біомінералізації при захворюваннях щитоподібної залози та визначення прогностичного значення кальцифікації.

Для досягнення поставленої мети були визначені наступні **задачі дослідження:**

1. Провести макро- та мікроскопічне дослідження змін при захворюваннях щитовидної залози, які супроводжуються процесами біомінералізації.
2. Дослідити фізико-хімічний склад біомінералів щитоподібної залози.
3. Вивчити зв'язок наявності кальцифікатів з проліферативним потенціалом пухлин щитоподібної залози.

Об'єкт дослідження

Біопсійний, аутопсійний та післяопераційний матеріал при вузловому зобі та пухлинах щитоподібної залози на базі Сумської обласної клінічної лікарні (СОКЛ), Сумського обласного клінічного онкодиспансеру (СОКОД), та обласному патологоанатомічному бюро.

Предмет дослідження

Процеси біомінералізації в тканині щитоподібної залози.

Наукова новизна отриманих даних

На підставі комплексних гістологічних, фізико-хімічних досліджень отримані нові дані про особливості процесу біомінералізації при вузлових захворюваннях щитоподібної залози.

Практичне значення отриманих результатів

Проведене дослідження та детальний аналіз біомінералізації можуть розцінюватись як діагностична і прогностична ознака для проліферативних захворювань ЩЗ. Отримані дані можуть бути використані в роботі лікарів загальної практики, ендокринологів, патоморфологів.

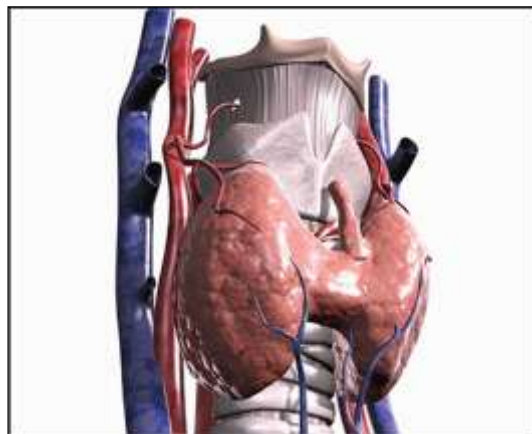
РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Анатомо-фізіологічні особливості щитоподібної залози

Вперше згадки про захворювання ЩЗ зустрічаються в літературі китайських цілителів в II тисячолітті до н.е. Зовнішній вигляд залози вперше описаний на початку XV століття К.Галеном. Анатомія ЩЗ описана А.Везалієм в 1543 році, а назва tygos (щит) запропонована в 1656 році Т.Varton – зберіглася дотепер. У XIX столітті була запропонована і доведена теорія про гормональну функцію ЩЗ і про те, що її секрет, потрапляючи в кров, діє на весь організм [9].

ЩЗ – це найкрупніший орган внутрішньої секреції в організмі людини. Її закладка відбувається у людини на 2-4 тижні утробного розвитку. Залоза розташована на передній поверхні шиї на рівні щитовидного хряща, частково прилягає до глотки і стравоходу,



складається з правої і лівої доль, а також перешийка (іноді зустрічається пірамідна частка, яка відходить або від перешийка, або від однієї з доль) [10,12]. Зовні ЩЗ оточена четвертою фасцією шиї та м'язами шиї, з двох боків від неї проходить судинний – нервовий пучок, що включає загальну сонну артерію, яремну вену, блукаючий нерв.

ЩЗ має часточкову структуру, що складається з фолікулів в яких міститься колоїд. Між фолікулами розташовані кровоносні судини, що контактують з ними. Вони переносять вироблені гормони у кровоносне русло.

Споживання йоду для нормального функціонування ЩЗ складає 110-140 мкг на добу. Щитовидна залоза проводить йодовмісні гормони, що беруть участь практично у всіх видах основного обміну – трийодтиронін (Т3)

і тироксин (Т4), а кальцитонін (регулює обмін кальцію і фосфору), що не містить йоду [9].

Виробництво і виділення гормонів щитовидної залози регулюється гіпоталамо – гіпофізарною системою (частини головного мозку відповідальні за діяльність залоз внутрішньої секреції) шляхом вироблення тиреотропін-релізінг гормону (ТРГ), який стимулює вироблення гіпофізом тиреотропного гормону (ТТГ). Кількість ТРГ, що виділяються, і ТТГ залежить від рівня тиреоїдних гормонів в крові і між ними існує зворотний зв'язок. Якщо цей нейро–ендокринний зв'язок порушується, виникає місце для розвитку більшості патологічних станів у щитовидній залозі. Найбільш неприємним і небезпечним серед них є рак щитовидної залози [10,11].

Гормони залози — тироксин, трийодтиронін — справляють величезний вплив на ріст, фізичний, статевий та розумовий розвиток дитини. Функція щитоподібної залози може бути нормальною (стан еутиреозу), підвищеною (гіпертиреоз) або зниженою (гіпотиреоз). Гіперфункція характерна для таких захворювань, як дифузний токсичний зоб, вузловий токсичний зоб, токсична аденома щитоподібної залози. Гіпофункція спостерігається при вузловому або змішаному зобі, аплазії щитоподібної залози, ектопії або дифузному її збільшенні [8,9,13].

1.2 Етіологія проліферативних процесів щитоподібної залози

До основних механізмів вузлоутворення в ЩЗ належать:

1. Компенсаторна гіперплазія ЩЗ, як реакція на низьке надходження йоду в організм і, отже, низьку інтратиреоїдну концентрацію йоду, недостатню для нормальної секреції гормонів. Нерідко збільшення залози не забезпечує оптимальний рівень тиреоїдних гормонів і розвивається гіпотиреоз. У відповідь на зниження рівня гормонів ЩЗ в крові спостерігається підвищення секреції тиреотропіну, що призводить спочатку до дифузною гіперплазії залози, а потім і до розвитку вузлових форм зобу. Збільшенням маси тканини ЩЗ організм намагається компенсувати недостатність гормонів в умовах йододефіциту. При тривалій йодній

недостатності розвивається не тільки гіперплазія і гіпертрофія тиреоцитів, але також їх вогнищева дистрофія, некробіоз, склероз. У крові хворих з'являються гормонально неактивні з'єднання (тиреоальбумин та ін.), що сприяє зниженню синтезу тироксину, підвищенню рівня тиреотропіну і подальшого збільшення ЩЗ та формуванню в ній вузлів [15,17,22].

2. Аутоімунні фактори, за сучасними уявленнями, відіграють велику роль у розвитку ендемічного зобу. У хворих з ендемічним зобом є порушення клітинного та гуморального імунітету. Ферментні дефекти синтезу гормонів супроводжуються виділенням в кров аномальних йодованих білків, що сприяє розвитку аутоімунних процесів, аутоімунної агресії і дегенеративних процесів в ЩЗ. У відповідь на шкідливу дію аутоімунних процесів розвивається гіперплазія ЩЗ, що підтримує стан еутиреоза. Проте довго існуючий аутоімунний процес призводить до поступового зниження функціональної активності залози – гіпотиреозу [13].

1.3 Загальна характеристика патологічної біомінералізації тканин організму

При патологічній біомінералізації відбувається аномальне випадіння солей кальцію одночасно з малою кількістю заліза, магнію та інших мінеральних солей. Розрізняють дві форми патологічної біомінералізації: дистрофічну та метастатичну.

При дистрофічній біомінералізації солі кальцію відкладаються в ділянках некрозу. Відкладення солей кальцію частіше виявляють у померлих тканинах, або тканинах у стані глибокої дистрофії. Основна причина дистрофічної біомінералізації – фізико-хімічна зміна тканин, що забезпечує абсорбцію солей кальцію з крові та тканинної рідини [6,18,19].

Під час дистрофічної біомінералізації утворюються кристалічні мінерали, котрі складаються з фосфата кальцію у вигляді апатиту, схожого на гідроксиapatит кісток. Даний процес складається з двох фаз: ініціації та поширення – і розвивається як в клітинах, так і в позаклітинному просторі. Поза клітиною фаза ініціації відбувається у міхурцях з мембраною близько

20нм у діаметрі. Кальцит концентрується в цих міхурцях завдяки його спорідненості з кислими фосфоліпідами, а фосфати акумулюються як результат дії фосфатаз зв'язаних з мембраною. Ініціація внутрішньоклітинного звапнення відбувається в мітохондріях померлих або помираючих клітин, котрі накопичують кальцій [19].

У фазі поширення відбувається утворення кристалів, котре залежить від концентрації кальцію та фосфору у позаклітинному просторі, а також від наявності мінеральних інгібіторів, колагену та інших білків. Крім того, остеопонтин, кислий, зв'язаний з кальцієм фосфопротейн з високою спорідненістю до гідроксиапатиту бере участь в мінералізації кісток та в дистрофічній біомінералізації, а колаген прискорює утворення кристалів.

Метастатична біомінералізація відбувається у нормальних тканинах при гіперкальциемії, причиною якої є: гіперпаратиреоїдизм, гіпофункція С-клітин ЩЗ, інтоксикація вітаміном D, системний саркоїдоз, хвороба Адіссона, ідіопатична гіперкальциемія [17,19,20].

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження проводилось на біопсійному, аутопсійному та післяопераційному матеріалі отриманому під час оперативних втручань з приводу проліферативних захворювань ЩЗ різного ступеню атипії (злякисних, доброякісних пухлин та зобів), які проводились на базі Сумського обласного клінічного онкологічного диспансеру (СОКОД) та Сумської обласної лікарні. Всього було досліджено 23 зразки паренхіми ЩЗ з різною проліферативною патологією.

Гістологічний та гістохімічний методи. Для гістологічного дослідження брали праву частку ЩЗ, фіксували її в 10% розчині нейтрального формаліну або розчині Боуіна впродовж 24 годин. Результати фіксували у протоколах забору матеріалу. Проводку і виготовлення парафінових блоків здійснювали за загальноприйнятою методикою. На санному мікротомі МС-2 виконувалися парафінові серійні зрізи товщиною 7-9 мкм, що проходили через центр, субкапсулярну та проміжну ділянки залози, забарвлювали гематоксилін-еозином.

Морфометричний метод. Виготовлені гістологічні препарати досліджували і фотографували за допомогою цифрової системи виводу зображення «SEO Scan ICX 285 AK-F IEE-1394». У середовищі комп'ютерної морфометричної програми «SEO Image Lab 2,0» здійснювався аналіз зображення мікропрепарату.

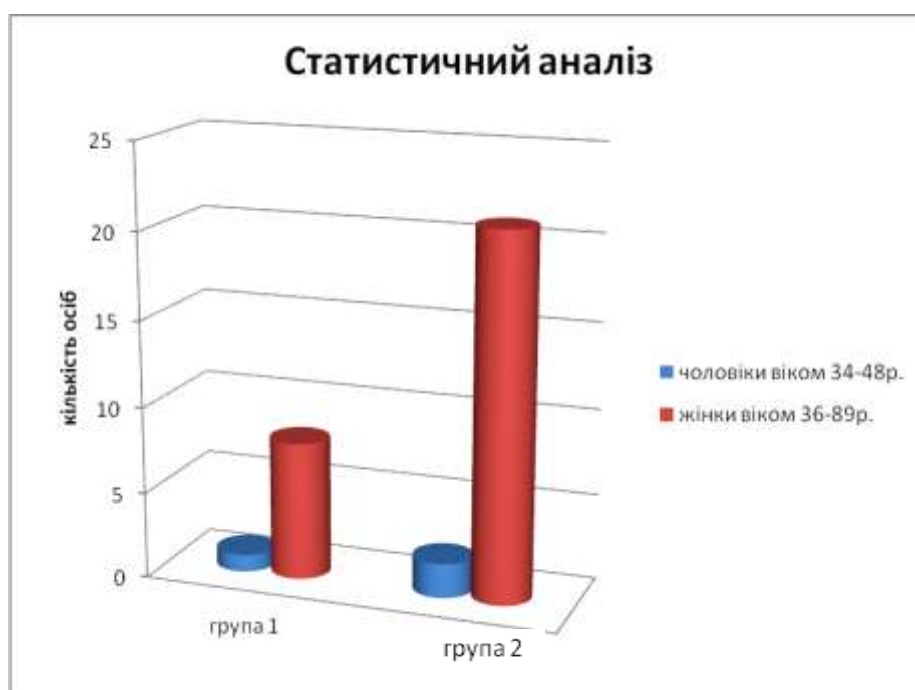
Рентген-дифракційний фазовий аналіз. Даний метод ми використали для вивчення атомної і молекулярної структури кристалічних речовин у досліджуваному матеріалі тканини щитоподібної залози. Основою даного методу являється направлення рентгенівських променів на досліджувані речовини і вивчення їхнього розподілу після проходження (розсіювання) через кристал, обумовлене дифракцією променів на атомах, в наслідок чого з'являються дифраговані пучки - результат інтерференції вторинного рентгенівського випромінювання, що виникає при взаємодії первинного

випромінювання з електронними оболонками атомів. Дослідження було проведене у співпраці з Інститутом прикладної фізики НАН України (м.Суми).

РОЗДІЛ 3

РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Під час виконання дослідження нами було опрацьовано 30 зразків паренхіми ЩЗ з наявним патологічним проліферативним процесом. Відповідно до патології зразки було розподілено на 2 групи: 1) матеріал тканини вузлового зобу ЩЗ; 2) матеріал тканини ЩЗ з атипією. До першої групи увійшло 9 зразків матеріалу отриманого під час оперативних втручань які проводились на базі Сумського обласного клінічного онкологічного диспансеру (СОКОД) та Сумської обласної лікарні. До другої групи увійшло 23 зразки злоякісних пухлин ЩЗ. Під час проведення статистичної обробки матеріалів був проведений віковий та гендерний аналіз хворих з досліджуваною нозологією.



Діаграма 2. Віковий та гендерний аналіз хворих

3.1 Морфологічне дослідження змін при біомінералізації вузлових захворювань щитовидної залози

Першочергово ми провели макроскопічне дослідження аутопсійного та післяопераційного матеріалу проліферативних процесів ЩЗ. Під час дослідження зразків ЩЗ першої групи ми встановили, що у трьох випадках одна з долей залози була вузлоподібна, значно збільшена по відношенню до іншої долі, повнокровна, щільної консистенції. У шести випадках ЩЗ була дифузно збільшена, у товщі контурували вузлоподібні утвори округлої форми від 0,5 до 1,6 см в діаметрі. На дотик вони мали різну щільність, котра не залежала від розміру вузла. Під час розрізу ЩЗ в місцях її деформації у всіх випадках різалася з хрустом, поверхня розрізу була рожево-сірого кольору, зерниста на вигляд, із крововиливами, ділянками білої щільною речовини.



Мал.1. Щитоподібна залоза на розрізі у вигляді вузла з ділянками щільної білої речовини

Під час макроскопічного дослідження зразків ЩЗ другої групи ми прослідкували деякі відмінності у порівнянні з попередніми. У шести випадках ЩЗ була дифузно змінена з вузлоподібними утворами різної величини та щільності, темно сірого кольору. Поверхня всіх досліджуваних

зразків була з крововиливами, відмічалось часткове зрощення паренхіми пухлиноподібного утвору та капсули залози.



Мал.2. ЩЗ темно сірого кольору з вузлоподібними утворами різної величини та щільності, та субкапсулярними крововиливами

ЩЗ на розрізі у сімнадцяти випадках мала вигляд вузла ворсинчастої або кістозної будови сіро-червоного кольору з ділянками білої щільної речовини.



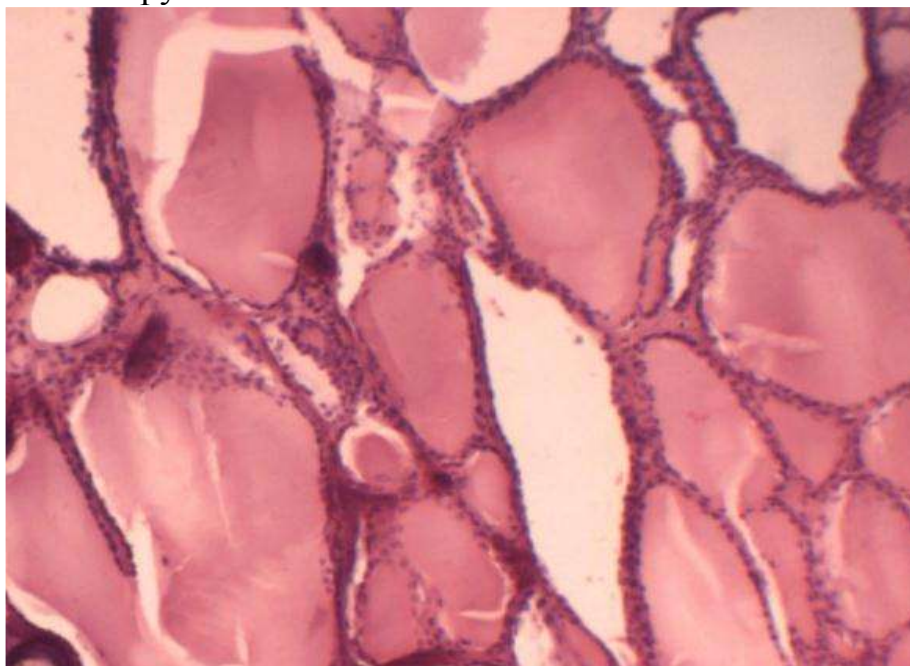
Мал.3. ЩЗ на розрізі рожевого кольору повнокровна з ділянками білої щільної речовини

У двох випадках у вузлах та кістозних утворах була наявність рожево-коричневих пухких включень.



Мал.4. Щитоподібна залоза у вигляді вузла ворсинчато-кістозної будови

Під час мікроскопічного дослідження зразків проліферативних процесів ЩЗ першої групи були виявлені заповнені колоїдом гіпертрофовані фолікули. У міжфолікулярній стромі виявлялись дифузні включення темносинього кольору.

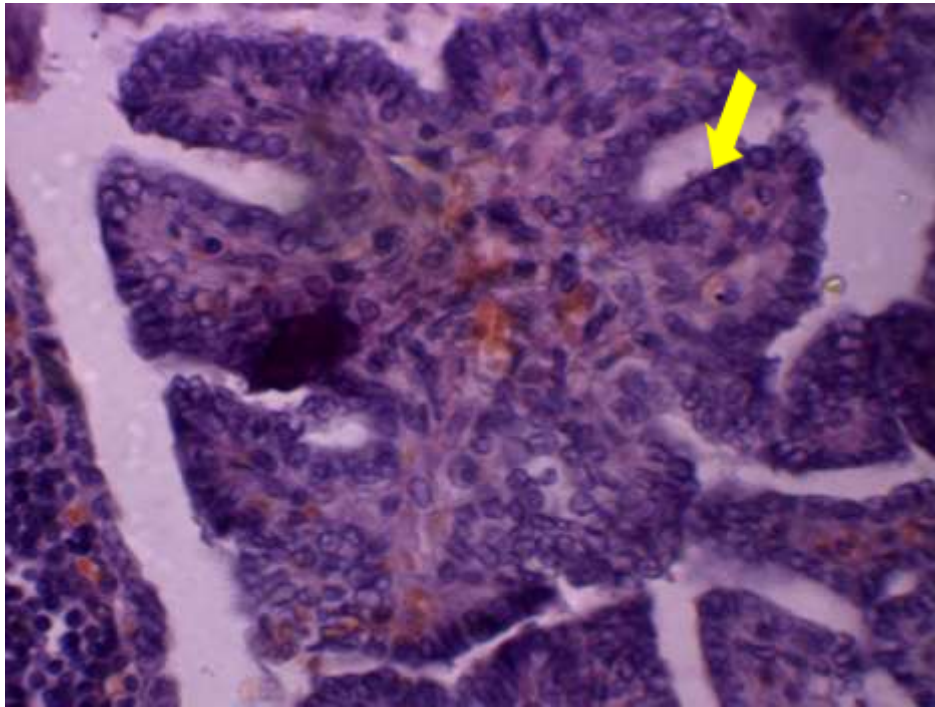


Мал.5. Гіпертрофовані фолікули щитоподібної залози. Забарвлення гематоксилін-еозин.

Зб. X100.

Під час мікроскопічного дослідження зразків другої групи в сімнадцяти

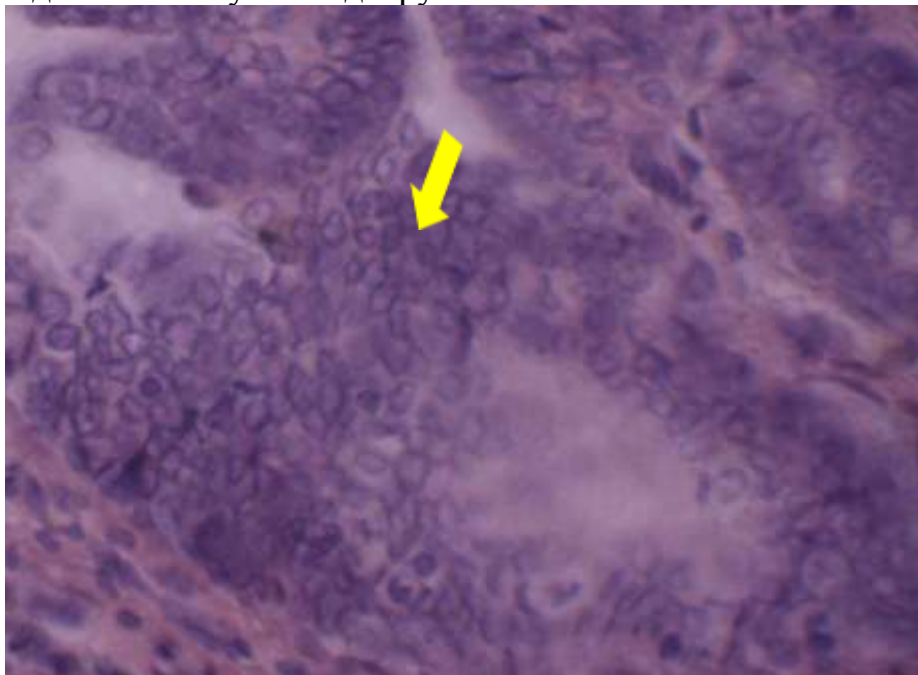
випадках в тканині ЩЗ виявляється розростання фолікулярного епітелію з гіперхромними ядрами у вигляді сосочків з інтенсивною васкуляризацією та інфільтруючим ростом в навколишні тканини.



Мал.6. Розростання фолікулярного епітелію з гіперхромними ядрами у вигляді сосочків.

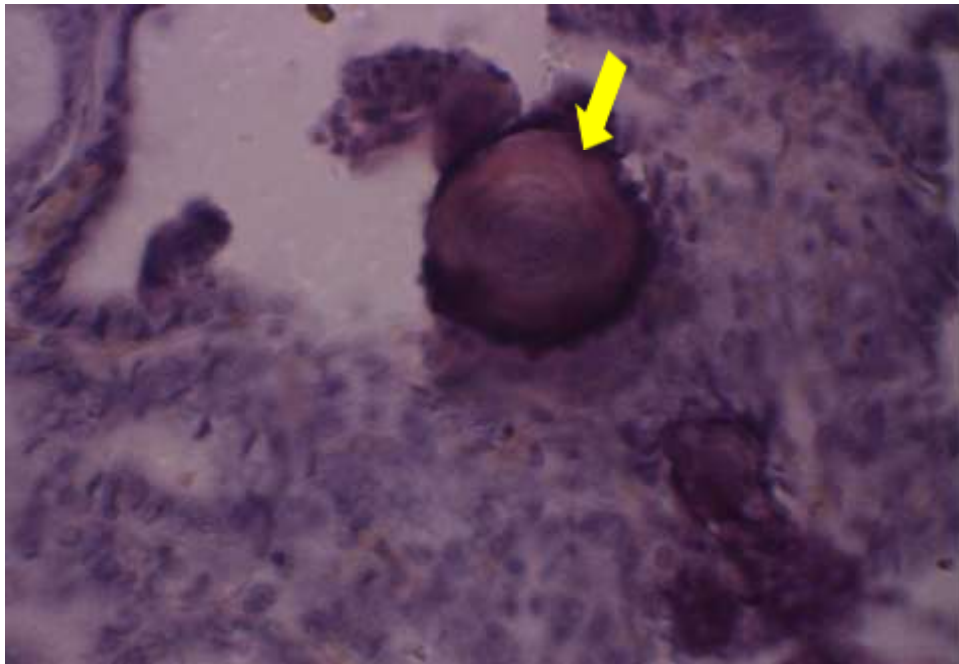
Забарвлення гематоксилін-еозин. Зб. Х360.

Наявний феномен “корзини заповненої яйцями”. В пухлинних сосочках виявляються утворення округлої форми темно синього кольору – псамомні тільця, як поодинокі так і у вигляді груп.



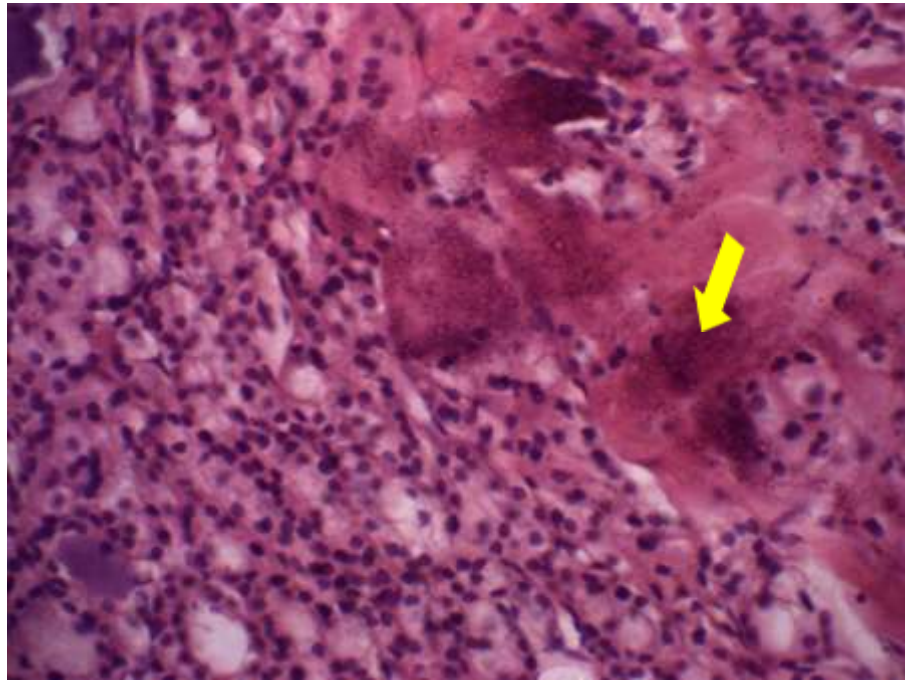
Мал.7. Феномен “корзини заповненої яйцями”. Забарвлення гематоксилін-еозин. Зб. Х360.

Також їхні відкладення наявні в міжфолікулярній стромі, лімфатичних вузликах та стінках судин. Псамомні тільця виникають в результаті дистрофічних та некротичних змін в сосочках при папілярних пухлинах ЩЗ. У фолікулах, сосочках, капсулі ЩЗ та стінках судин наявні дифузні включення темно-синього кольору.



Мал.8. Псамомні тільця в пухлинних сосочках. Забарвлення гематоксилін-еозин. Зб. ХЗ60.

Під час мікроскопічного дослідження шести інших зразків в тканині ЩЗ виявлялись солідні розростання епітелію з втратою фолікулярної будови та інвазивним ростом у капсулу та судини. Подекуди комплекси пухлинних клітин у вигляді виступів знаходяться всередині фолікулів. На відміну від результатів отриманих при мікроскопічному дослідженні зразків тканини ЩЗ попередньої групи, основа цих виступів повністю зайнята пухлинними клітинами.



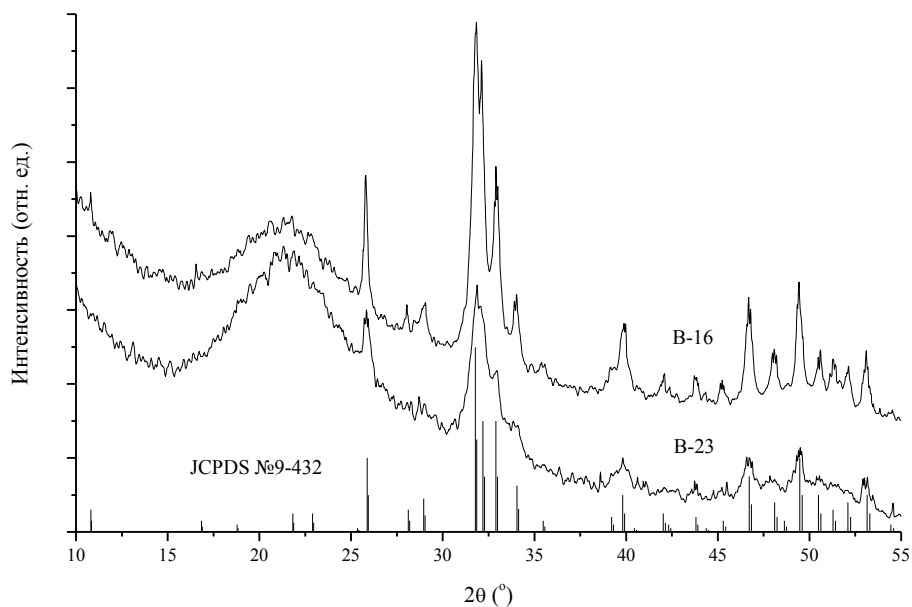
*Мал.9. Ділянки відкладення солей кальцію в пухлинній тканині. Забарвлення гематоксилін-
еозин. Зб. Х360.*

У результаті дослідження в зразках першої групи було виявлено утворення біомінералів на матриці сполучнотканинних волокон капсули вузла, колоїдної речовини фолікулів, стінках судин.

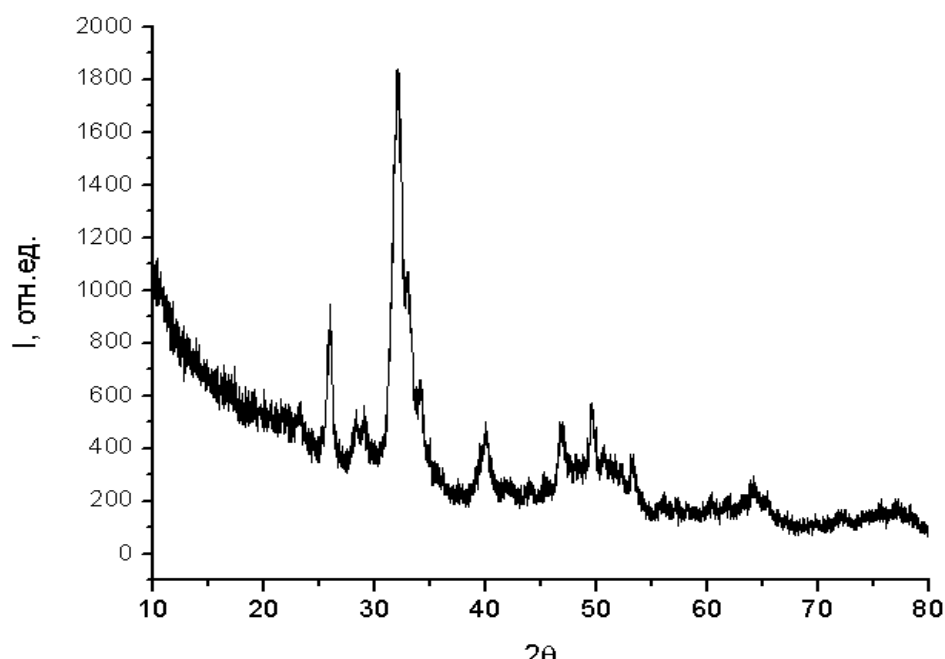
В сімнадцяти зразках другої групи, гістологічно нами було встановлено папілярний рак ЩЗ, у всіх випадках ми спостерігали утворення специфічних утворень – псамомних тілець. Псамомні тільця знаходились в обох долях залози, в пухлинно зміненій та здоровій тканині. Спираючись на отримані результати ми припускаємо, що псамомні тільця утворились на місці загиблих пухлинних відсівів. Тобто простежується етіологічна послідовність: внутрішньозалозисте метастазування – тромбоемболія судини сосочка – інфаркт навколишніх тканин, як результат ішемії – вихід фосфатаз із некротизованих тканин – адсорбція іонів Са з крові в тканинну рідину – утворення псамомних тілець.

3.2 Результати рентген-дифракційного фазового аналізу

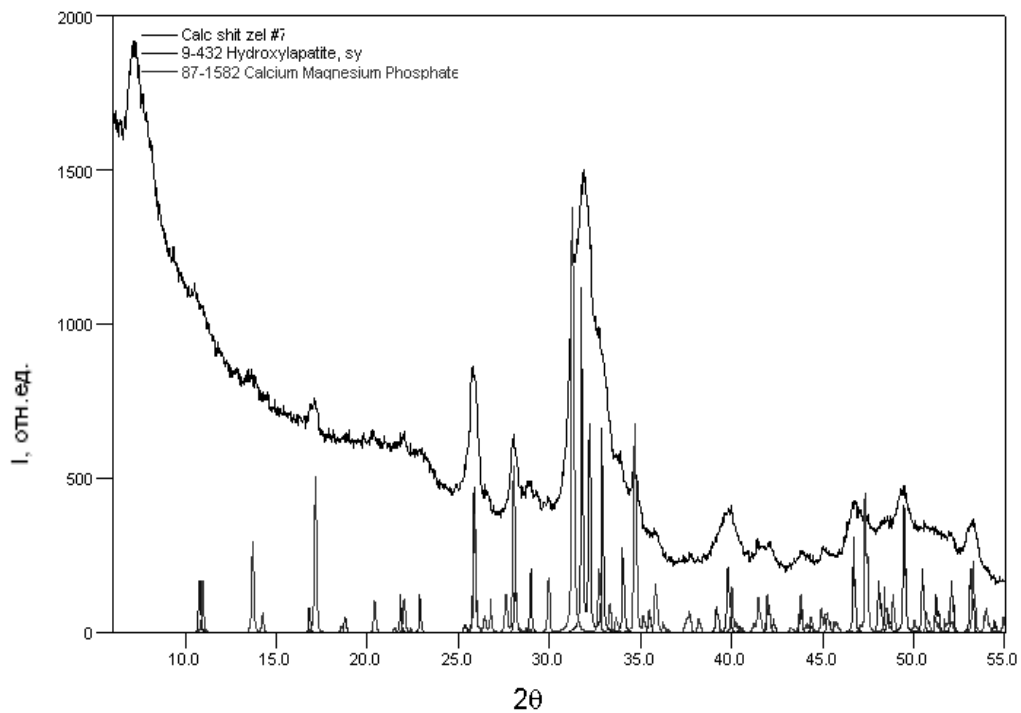
Під час дослідження зразків патологічної біомінералізації ЩЗ методом дифракції рентгенівських променів ми отримали результати представлені на наступних дифрактограмах:



Мал. 10. Рентгенівські дифрактограми кальцифікатів зразків щитоподібної залози (B-16 – чоловіка 71 р.; B-23 – жінки 58 р.)



Мал. 11. Рентгенівська дифрактограма кальцифікатів зразків щитоподібної залози з другої групи



Мал. 12. Рентгенівська дифрактограма кальцифікатів зразків щитоподібної залози з першої групи

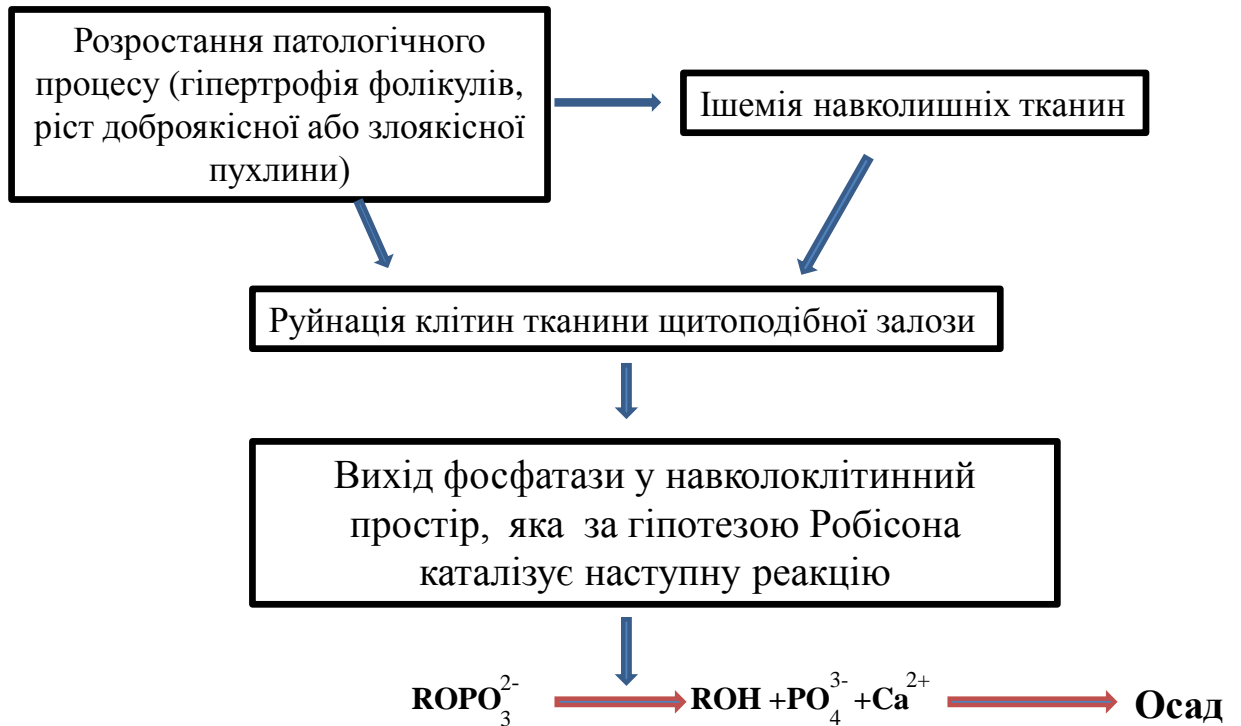
У наших дослідженнях, згідно даних рентген дифракційного фазового аналізу, в патологічних кальцифікатах зразків вузлових захворювань ЩЗ була виявлена наявність апатитної кристалічної фази або фаз (найбільш вирогідно гідроксиапатиту ($\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$, JCPDS № 9-432)).

Результати дифрактограм зображених на мал. 10 свідчать, що у випадку в-16, кальцифікат у своєму складі мав меншу кількість аморфної речовини у порівнянні з випадком-23, про що стверджує полого гало відносно менше за результат вмісту кристалічної речовини, а гідроксиапатит має більш компакту та довершену структуру, на що вказують гостріші піки дифрактограми.

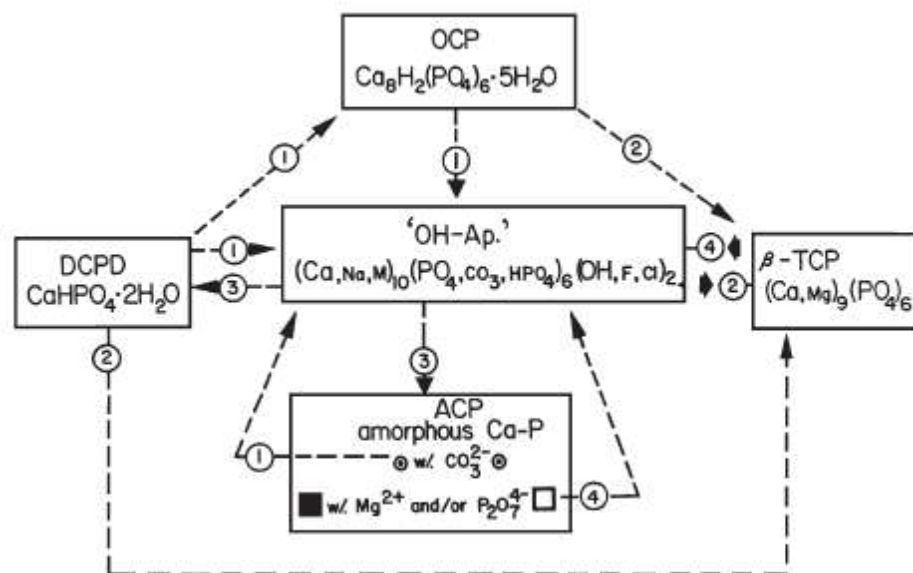
Описуючи дифрактограми зображені на мал. 11 та 12 ми встановили, що в структурі кальцифікатів досліджуваних зразків, на відміну від стандарту відмічається зміщення дифрактограми в бік фосфору та магнію, тобто структура кальцифікату окрім гідроксиапатиту містить β -трикальціймагнійфосфат.

Відносно механізмів біомінералізації ми припускаємо декілька варіантів:

1) Перший механізм представлений на наступній схемі:



Під час виконання дослідження ми встановили, що отриманий осад являється гідроксиапатитом та β -трикальціймагнійфосфатом. На малюнку нижче схематично представлено перетворення кальцій – фосфатних фаз при кальцифікації в тканині щитоподібної залози.



Мал. 13. Схема перетворень кальцій – фосфатних фаз при кальцифікації в тканині щитоподібної залози

2) Ішемія паренхіми – руйнація С-клітин ЩЗ – зниженні синтезу кальцитоніну – вихід іонів Са з депо – гіперкальциємія – запуск механізмів метастатичної біомінералізації. Для підтвердження даного припущення необхідно обстежити інші органи хворих на наявність патологічної біомінералізації.

3) Патологічний процес – запалення – підвищення рівня рН, як результат метаболічного ацидозу – активація процесу перетворення кристалів бруситу ($\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) на кристали гідроксиапатиту (епітаксія).

ВИСНОВКИ

1. При макро- і мікроскопічному дослідженні 32-х зразків тканини ЩЗ, в яких виявлялися кальцифікати, було встановлено, що у 3-х випадках виявлялись ознаки вузлового зобу ЩЗ, у 6-ти - змішаного зобу ЩЗ, а в 23-х випадках патологічна тканина злоякісних пухлин (17 випадків папілярного раку, в 6-ти – фолікулярна карцинома).
2. У ході рентген-дифракційного дослідження біомінералів щитоподібної залози було виявлено, що переважаючим мінералом кальцифікатів є гідроксиапатит. У деяких випадках також виявлялась значна частка β -трикальціймагнійфосфату. Встановлення складу біомінералів допоможе в подальших дослідженнях встановити механізми утворення кальцифікатів у щитоподібній залозі.
3. Формування псамомних тілець у тканині ЩЗ можна вважати патогномонічним симптомом папілярного раку. Наявність неструктурованих кальцифікатів (утворення біомінералів на матриці сполучнотканинних волокон капсули вузла, колоїдної речовини фолікулів, стінках судин) більш характерно для доброякісних проліферативних захворювань ЩЗ.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Богданова Т.И. Патология щитовидной железы у детей/ Т.И.Богданова, В.Г.Козырницкий, Н.Д.Тронько.// Атлас.-К.: Чернобыльинформ, 2000. - 160с.
2. Биохимия человека/ Марри Р., Греннер Д., Мейес П., Родуэлл В. В 2-х т. Т.2. Пер. с англ.: - М.: Мир, 1993. – 415 с.
3. Болезни щитовидной железы: Пер. с англ./Под ред. Л.И. Бравермана –М.: Медицина, 2000. – 432 с.
4. Горбенко В.Н. Рак щитовидной железы в Украине (1989-2004)/ В.Н.Горбенко, Л.О.Гулак, З.П.Федоренко [та ін] // Международный эндокринологический журнал. – 2007. – Т.8.-№2 – С.34-38.
5. Динаміка і структура тиреоїдної патології серед населення сходу України за 1984-1994 рр./ Ткаченко Г.І., Афанасьєва Н.І., Кругліков І.Л [та ін.] // Український радіологічний журнал. – 1995.- №3.- С. 17-22.
6. Голованова О. А. Патогенное минералообразование в организме человека / О. А. Голованова // Известия Томского политехнического университета. – 2003 – т.315 - №3 - С. 51-56.
7. Мелеховець О.К. Клініко-географічне районування Сумської області за ступенем йододефіциту / О.К.Мелеховець, Н.В.Климанська, Р.А.Москаленко // Вісник СумДУ, серія Медицина. –2005. – №3. – С. 96-101.
8. Романюк А.М. Особливості обміну мікроелементів у щитоподібній залозі при проліферативних захворюваннях в умовах впливу солей важких металів / А.М. Романюк, Р.А. Москаленко // Вісник СумДУ, серія Медицина. – 2007. – №1. – С.9-13.
9. Романюк А.М. Гістологічні зміни фолікулярного апарату щитоподібної залози в умовах тривалого впливу солей важких металів / А.М.Романюк, Р.А.Москаленко // Вісник морфології. -2007. -№2. –С. 140-143.
10. Романюк А.М. Еволюція поглядів на будову і функцію щитоподібної залози / А. М. Романюк, Р. А. Москаленко // Вісник СумДУ, серія Медицина. – 2008. – Т. 2, № 2. – С. 23–28.

11. Лукаш, А.В. Злоякісні пухлини щитоподібної залози в Сумській області (2000-2009 рр.) [Текст] / А.В. Лукаш, Д.Ф. Половинка, Р.А. Москаленко // Актуальні питання теоретичної медицини. Актуальні питання клінічної медицини. Клінічні та патогенетичні аспекти мікроелементозів. Actual problems of fundamental and clinical medicine : матеріали науково-практичних конференцій студентів, молодих вчених, лікарів та викладачів, Суми, 20-22 квітня 2011 року / Відп. за вип. Л.Н. Приступа. — Суми : СумДУ, 2011. — Ч.1. — С. 42.

12. Москаленко Р.А. Роль экопатогенных факторов Сумской области в развитии злокачественных опухолей щитовидной железы / [Р.А.Москаленко, А.Н.Романюк, Д.Ф.Половинка, А.В.Лукаш, В.А.Лукаш] // Медико-биологические аспекты мультифакториальной патологии: сборник материалов II Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. — Курск: КГМУ, 2011. — С.223.

13. Санджиев Э.А. Морфологические изменения щитовидной железы человека в зрелом и инволютивном возрастах / Э.А. Санджиев // Сб.тр. Фундаментальные исследования в биологии и медицине. - Ставрополь, 2007. - Вып.2 - С.183-185.

14. Тимченко А.М. Сучасні особливості регіональної розповсюдженості тиреопатології серед населення / А.М.Тимченко // Проблеми ендокринної патології. — 2003. -№3. — С.36-45.

15. Хмельницкий О.К. Гистологическая диагностика неопухолевых заболеваний щитовидной железы: [Пособие для врачей] / О.К. Хмельницкий — С-П., 1999. —вып. 26. - 100с.

16. Calcification of multi-potent, prostate tumor endothelium / A.C. Dudley, Z.A. Khan, S-C. Shih, S-Y. Kang, B.M.M. Zwaans [et al] // Cancer Cell. — 2008. — Vol.14, No. 3. — P. 201-11.

17. Giachelli C.M. Ectopic calcification: gathering hard facts about soft tissue mineralization / C.M. Giachelli // Am J Pathol. — 1999. — Vol. 154, No. 3. — P.671-5.

18. Hunt J.L. Non-tumor-associated psammoma bodies in the thyroid / J.L. Hunt, L.Barnes // *Am J Pathology*. – 2003. – Vol. 128. – P. 90-94.
19. Matrix gla protein inhibits ectopic calcification by a direct interaction with hydroxyapatite crystals / J. O'Young, Y. Liao, Y. Xiao [et al] // *J Am Chem Soc*. – 2011. – Vol. 133. – P. 18406-12.
20. Mezzosi E. Abberant apoptosis in thyroid epithelial cells from goiter nodules / E.Mezosi, H.Yamazaki, J.D.Bretz // *J. Clin. Endocrinology & Metabolism*. – 2002. – Vol. 87. - №9. – P. 4264-4272.
21. Survival impact of psammoma body, stromal calcifications, and bone formation in papillary thyroid carcinoma / Y. Bai, G. Zhon, M. Nakamura [et al] // *Modern Pathology*. – Vol. 22 – P.887-894.
22. Thyroid calcification and its association with thyroid carcinoma Khoo ML, Asa SL, Witterick IJ, Freeman JL. *Head Neck*. 2002 Jul;24(7):651-5.