

29. Koop D. R., Cassaza J. P. // Ibid. — 1985. — Vol. 260. — P. 13607—13612.
30. Kovalev I. E., Shipulina N. V. // North American ISSX Meeting, 7-th: Proceedings. — San Diego, 1996. — Vol. 10. — P. 186.
31. Lang M., Batzl-Hartmann Ch., Furet P. et al. // Perspectives in Medical Chemistry / Eds B. Testa et al. — Basel, 1994. — P. 89.
32. Ma Q., Dannan G. A., Guengerich F. P., Yaung C. S. // Biochem. Pharmacol. — 1989. — Vol. 38. — P. 3179—3184.
33. Marks G. Hemes and Hemoproteins / Eds F. De Matteis, W. N. Aldrige. — New York, 1978. — P. 201—237.
34. Maurel P. // Induction of Drug Metabolising Enzymes: 14-th European Workshop on Drug Metabolism. — Paris, 1994. — P. 47.
35. Morohashi K., Honda S., Hashimoto T., Omura T. // International Conference on Biochemistry and Biophysics of Cytochrome P-450, 7-th: Proceedings / Eds A. I. Archakov, G. I. Bachmanova. — Moscow, 1992. — P. 352—357.
36. Murray F. T., Orth J., Gunsalus G. et al. // Int. J. Androl. — 1981. — Vol. 4. — P. 265—280.
37. Murray M., Reidy F. G. // Pharmacol. Rev. — 1990. — Vol. 42. — P. 85—101.
38. Narianjan B. G., Raza H., Shaying R. M. et al. // J. biol. Chem. — 1988. — Vol. 263. — P. 575—580.
39. Nelson D. R., Kamataki T., Waxman D. J. et al. // DNA and Cell Biol. — 1993. — Vol. 12, N 1. — P. 1—51.
40. Omura T., Sato R. // J. biol. Chem. — 1964. — Vol. 239. — P. 2370.
41. Omura T., Sato R. // Ibid. — P. 2379.
42. Omura T. // Cytochrome P-450 / Eds J. B. B. Schenkman, H. Greim. — Berlin, 1993. — P. 61—69.
43. Ostrovsky Yu. M., Bunkovsky A. A., Pronko P. S., Shishkin S. M. // Alcoholism. — 1954. — Vol. 8, N 2. — P. 329.
44. Parkinson A. // Reference Guide to Substrates, Inhibitors and Inducers of the Major Human Liver Cytochrome P-450 Enzymes Involved in Xenobiotic Transformation. — Kansas City, 1996.
45. Past M. R., Cook D. E. // Biochem. Pharmacol. — 1980. — Vol. 29. — P. 2499—2503.
46. Past M. R., Cook D. E. // Ibid. — 1982. — Vol. 31. — P. 3329—3334.
47. Ram P. A., Waxman D. J. // J. biol. Chem. — 1990. — Vol. 265. — P. 19223—19229.
48. Rouer E., Leroux J.-P. // Biochem. Pharmacol. — 1980. — Vol. 29. — P. 1959—1962.
49. Rouer E., Mabu J.-L., Coolumelli S. et al. // Biochemie. — 1982. — Vol. 64. — P. 961—967.
50. Ryan K. G., Engel L. L. // J. biol. Chem. — 1957. — Vol. 225. — P. 103.
51. Saltiel A. L. // Diabetes Care. — 1990. — Vol. 13. — P. 244—256.
52. Sasamura H., Nagata K., Yamazoe Y. et al. // Mol. cell. Endocrinol. — 1990. — Vol. 68. — P. 53—60.
53. Simpson E. R. // Ibid. — 1979. — Vol. 13. — P. 213—227.
54. Sinclair J., Cornell N. W., Zaitlin L., Hansch C. // Biochem. Pharmacol. — 1986. — Vol. 35. — P. 707—710.
55. Sinclair J., McCaffrey J., Sinclair P. R. et al. // Arch. Biochem. — 1991. — Vol. 284. — P. 360—365.
56. Song B. J., Matsunaga T., Hardwick J. P. et al. // Mol. Endocrinol. — 1987. — Vol. 1. — P. 542—547.
57. Song B. J., Veech R. L., Saenger P. J. // Clin. Endocrinol. Metab. — 1990. — Vol. 71. — P. 1036—1040.
58. Stevens G., Rank K. // Environm. Mol. Mutagen. — 1991. — Vol. 17, Suppl. 19. — P. 71.
59. Tindberg N., Ingelman-Sundberg M. // Biochemistry. — 1989. — Vol. 28. — P. 4499—4504.
60. Umeno T., Gonzalez F. J. // Mol. Cell. Biol. — 1990. — Vol. 10. — P. 4495—4505.
61. Van der Hoeven Th., Galivan J. // Biochim. Biophys. Acta. — 1987. — Vol. 931. — P. 59—67.
62. Waxman D. J., Morrissey J. J., LeBlanc G. A. // Endocrinology. — 1989. — Vol. 124. — P. 2954—2966.
63. Wolf C. R. // European Workshop on Drug Metabolism, 14-th. — Paris, 1994. — P. 30.
64. Yamazoe Y., Murayama N., Shimada M. et al. // Arch. Biochem. — 1989. — Vol. 268. — P. 567—575.
65. Yanaura S., Kakkuno K., Nakao K., Tagashira E. // Jap. J. Pharmacol. — 1983. — Vol. 33, N 2. — P. 395—402.

Поступила 14.01.99

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2000

УДК 616.441-006-092:577.21(048.8)

И. И. Дедов, Е. А. Трошина, Н. В. Мазурина, Г. А. Герасимов, П. В. Юшков,
Л. Д. Шаталова, Г. Ф. Александрова

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НОВООБРАЗОВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Профилактика, диагностика и лечение новообразований щитовидной железы представляют собой одну из самых актуальных проблем современной клинической эндокринологии. Это связано как с постоянным совершенствованием методов диагностики новообразований щитовидной железы, так и с наличием множества нерешенных вопросов их патогенеза, а кроме того, и с онкологической настороженностью врачей [2—4].

Согласно Международной гистологической классификации опухолей (ВОЗ, 1989 г.), структура новообразований щитовидной железы включает в себя

1. Эпителиальные опухоли

А. Доброкачественные

1. Фолликулярная аденома (эмбриональная аденома, микрофолликулярная аденома, фетальная аденома)
2. Папиллярная цистаденома
3. Варианты: оксифильноклеточная аденома (из клеток Гюртле—Ашкенази), светлоклеточная аденома, функционирующая аденома (болезнь Пламмера) и др.

Б. Злокачественные

1. Папиллярный рак
2. Фолликулярный рак

3. С-клеточный (медуллярный) рак

4. Недифференцированный (анapластический) рак

5. Прочие

2. Неэпителиальные опухоли

А. Доброкачественные

Б. Злокачественные

3. Смешанные опухоли
4. Вторичные опухоли
5. Неклассифицируемые опухоли
6. Опухолоподобные поражения

Краткие сведения о морфологической диагностике новообразований щитовидной железы

Гистологическое исследование является решающим в диагностике опухолевых поражений щитовидной железы, и классификация, основанная на морфологическом строении новообразований, позволяет наиболее рационально систематизировать получаемые данные.

Доброкачественные опухоли

Аденомы щитовидной железы — доброкачественные опухоли, отграниченные от тиреоидной

ткани фиброзной капсулой. Аденомы щитовидной железы не врастают в капсулу и за ее пределы.

Аденома эмбрионального строения имеет вид инкапсулированного узла, однородного вида, белесовато-серого цвета, мягковатой консистенции. Микроскопически состоит из солидных тяжей, тесно прилегающих друг к другу (трабекулярные структуры). Клетки достаточно крупные, ядра гиперхромные, иногда содержат ядрышки. Как правило, аденомы эмбрионального строения обильно васкуляризованы.

Аденома микрофолликулярного строения чаще всего серовато-розового цвета, однородного вида, мягковатой консистенции. Микроскопически состоит из микрофолликулов, тесно прилегающих друг к другу, выстланных кубическим или призматическим эпителием, чаще всего заполненных коллоидом разной степени плотности.

Аденома фетального строения — узел серовато-розового цвета, однородного вида, иногда с водянистыми сероватыми участками. Микроскопически состоит из микрофолликулов и фолликулов средних размеров, разбросанных в рыхлой, отечной строме.

Аденома смешанного типа строения — имеются участки эмбрионального, микрофолликулярного и фетального строения.

Аденома фолликулярного строения из В-клеток (клетки Гюртле—Ашкенази, онкоциты) — узел светло-коричневого цвета, однородного вида. Микроскопически состоит из средних и крупных размеров фолликулов, выстланных В-клетками. Это крупные клетки с эозинофильной цитоплазмой и крупным гиперхромным ядром, часто бывают многоядерными.

Токсическая аденома (аденома Пальмера) имеет преимущественно микрофолликулярное строение, иногда фолликулы достигают более крупных размеров. Коллоид, как правило, совсем резорбируется или остается в некоторых фолликулах — очень жидкий. Эпителий укрупненный, ядра, как правило, содержат ядрышки.

Злокачественные опухоли

Папиллярная аденокарцинома — наиболее распространенная форма рака, составляющая 60—80% злокачественных новообразований щитовидной железы. Имеет относительно благоприятное течение, которое зависит от места расположения опухоли, размеров и степени инфильтрирующего роста. Чаще всего метастазирует в регионарные лимфатические узлы. Отдаленные метастазы редки. Может метастазировать в легкие и кости. Папиллярная аденокарцинома представляет собой фокус без четких границ, белесовато-серого цвета, плотнo-эластической консистенции размерами от нескольких миллиметров до поражения всей железы. Микроскопически формирует папиллярные структуры, выстланные кубическим или призматическим эпителием с гиперхромными или светлыми пузыревидными ядрами, часто наслаивающимися одно на другое, напоподобие притертых часовых стекол. Для папиллярной аденокарциномы характерны цитоплазматические включения в ядра в виде спила дерева и ядерные перетяжки. Коллоид в этих структурах отсутствует или частично резорбируется. Для папиллярного рака характерны псаммом-

ные тельца слоистого вида, которые образуются из сгущенного секрета. При их обнаружении имеет место внутрижелезистая диссеминация опухоли. Митозы обычно редки. Папиллярный рак часто не имеет капсулы. Иногда вокруг очага опухоли скапливаются лимфоциты и плазматические клетки. Если папиллярная аденокарцинома формирует фолликулярные структуры, такой вариант называют *папиллярно-фолликулярным*. Если папиллярная аденокарцинома растет в рубце, такой вариант называется *склерозирующей микрокарциномой (опухоль Грехема)* и чаще встречается на фоне диффузного токсического зоба или аутоиммунного тиреоидита. *Папиллярная цистаденокарцинома*, как правило, представлена узлом с одной или множеством кистозных полостей и плотным компонентом зернистого вида, напоминающим по виду цветную капусту. Микроскопически представлена папиллярными отечными структурами, выстланными опухолевым эпителием.

Папиллярный рак из В-клеток состоит из папиллярных структур, выстланных крупными светлыми клетками с зернистой эозинофильной цитоплазмой и крупными гиперхромными ядрами. Чаще бывает на фоне аутоиммунного тиреоидита.

Фолликулярная аденокарцинома макроскопически имеет вид узла, похожего на микрофолликулярную аденому. Микроскопически представлена микрофолликулами и фолликулами средних размеров, заполненными жидким резорбирующимся коллоидом. Эпителий, выстилающий опухолевые фолликулы, имеет крупные пузыревидные или гиперхромные ядра, иногда напользающие друг на друга в виде притертых часовых стекол. Как правило, фолликулярная аденокарцинома прорастает фиброзную капсулу и сосуды.

Фолликулярный рак из В-клеток состоит из микрофолликулов, выстланных крупными светлыми клетками, или солидных комплексов. Характеризуется относительно благоприятным течением, редкостью метастазов.

С-клеточная аденокарцинома новообразование из С-клеток щитовидной железы, продуцирующих кальцитонин. Относится к умеренно дифференцированному раку. Макроскопически опухоль имеет вид солитарного образования, часто инкапсулированного, обильно васкуляризованного, от нескольких миллиметров до поражения всей доли или всей железы. На разрезе ткань опухоли белесовато-желтого цвета, однородного вида, с участками кровоизлияний и белесоватых прослоек. Микроскопически состоит из веретенообразных, округлых, полигональных клеток, расположенных в виде тяжей или солидных комплексов. Часто встречаются патологические митозы. Ядра, как правило, гиперхромные, содержат ядрышки. Если между густыми клеточными пластами располагается амилоид, такой рак называют медулярным. Прогноз при С-клеточном раке менее благоприятный, чем при папиллярной и фолликулярной аденокарциноме.

Реже в щитовидной железе встречаются *плоскоклеточный* и *низкодифференцированный раки*. Низкодифференцированный рак щитовидной железы имеет солидное строение. Представлен полиморфными укрупненными опухолевыми клетками. Опухолевые клетки могут быть как светлыми (пустая цитоплазма), так и темными (эозинофильная цитоплазма). Ядра неровные, в них выражены дис-

трофические изменения (образование "дырок"). В ткани опухоли определяется большое количество патологических митозов. Низкодифференцированная аденокарцинома метастазирует в регионарные лимфатические узлы и по ходу шейного сосудисто-го пучка.

По данным L. Balder, P. Knyazev, рак щитовидной железы составляет 1—1,5% всех злокачественных новообразований. В последние годы отмечается тенденция к росту заболеваемости [8]. Хотя определенный процент роста заболеваемости связан с внедрением в практику ряда современных методов обследования больных, имеются данные об истинном возрастании заболеваемости раком щитовидной железы, участились случаи рака щитовидной железы у детей [5].

Основная цель изучения новообразований щитовидной железы состоит в исследовании этиологической и патогенетической основы туморогенеза. В связи с этим широко изучается влияние факторов внешней среды на щитовидную железу, получены данные о взаимосвязи йодного дефицита и ионизирующей радиации с молекулярными изменениями в ткани щитовидной железы. Отмечается связь между увеличением заболеваемости и неблагоприятными экологическими факторами. У людей, подвергшихся радиационному воздействию, чаще выявляется патология щитовидной железы, в том числе опухоли [4, 5]. Роль внешнего и внутреннего облучения щитовидной железы в генезе новообразований этого органа подтверждена многими исследованиями. Следует отметить, что эффект лучевого воздействия более выражен у детей и подростков, у которых щитовидная железа является более восприимчивой к облучению [4, 5].

Формирование новообразования щитовидной железы представляет собой многоступенчатый комплексный процесс. Общим для формирования опухолей любого органа является нарушение механизмов нормальной клеточной пролиферации, что связано с изменениями в регуляторных процессах обычного клеточного цикла [64]. Так, для любой опухоли характерны повышенная экспрессия онкогенов семейства *ras*, извращение обычной супрессорной функции генов-супрессоров роста опухоли, а также накопление ряда протеогликанов, негативно влияющих на процессы пролиферации [6, 7]. Однако, несмотря на то что данные изменения в целом являются аналогичными для любой опухоли, существуют некоторые характерные особенности, связанные с морфологическим типом опухоли, степенью ее дифференцировки, а также со средовыми условиями. Наличие таких особенностей и делает исследование роли молекулярных агентов в тиреоидном канцерогенезе весьма перспективным и представляет значительный интерес [7, 29].

На сегодняшний день при изучении молекулярно-генетических изменений в ткани щитовидной железы широко применяются методы иммуногистохимии и иммуноцитохимии [35, 53]. Эти методы основаны на способности антител связываться со строго определенными антигенами, против которых они выработались, и позволяют не только определить наличие в ткани определенного антигена, но и оценить его локализацию в тканях (в ядре, цитоплазме, на цитоплазматической мембране, в межклеточном матриксе). Анализ генетических нарушений проводится на основе полимеразной цеп-

ной реакции амплификации ДНК и ее модификаций, позволяющих выявить структурные и функциональные изменения генов (точечные мутации, амплификация гена и др.) [49].

Итак, на ростовую активность тиреоидных клеток влияют следующие факторы: тиреотропный гормон и взаимодействие его с рецептором; факторы роста, интерлейкины; йод; онкогены и онкопротеины; гены-супрессоры опухолевого роста; другие факторы, участвующие в тиреоидном канцерогенезе.

Прежде чем рассматривать роль каждого из вышеперечисленных факторов необходимо остановиться на вопросах, касающихся регуляции клеточного цикла деления.

Клеточный цикл деления и его регуляция

Каждая клетка организма получает 2 типа сигналов, регулирующих клеточное деление. Первый тип сигналов стимулирует клеточный рост путем выработки факторов роста. Другой тип сигналов позволяет клетке ингибировать собственный рост и рост окружающих клеток через регуляторные белки [31].

Ростовые сигналы позволяют покоящейся клетке (фаза G0) войти в клеточный цикл деления. Первая фаза цикла (G1) требует воздействия на клетку факторов роста в течение нескольких часов, перерыв в действии сигнала ведет к возврату в фазу G0 (такую роль выполняют эпидермальный фактор роста — ЭФР и фактор роста фибробластов — ФРФ). Так называемые "факторы прогрессии" переводят клетку в следующую стадию деления — S-фазу, во время которой происходит репликация ДНК. Такую функцию выполняют, например, инсулин и инсулиноподобный фактор роста I (ИФР I). Некоторые цитокины, такие как трансформирующий фактор роста β (ТФР- β), γ -интерферон, фактор некроза опухолей, являются антагонистами факторов роста [27, 31].

Протоонкогены — нормальные гены клеток, участвующие в регуляции процессов пролиферации и дифференцировки, активация которых может вызывать неопластическую трансформацию. Активированные протоонкогены называются клеточными онкогенами. Гены вирусов, способные превращать нормальную клетку в опухолевую, называются вирусными онкогенами. Известно 4 основных механизма активации онкогенов: 1) инсерционная активация (встраивание в геном клетки вирусных генов); 2) транслокация участков хромосом, несущих протоонкогены; 3) амплификация генов; 4) точечные мутации [6].

При активации онкогенов происходит синтез кодируемых ими белков, так называемых онкопротеинов. Онкогены могут кодировать факторы роста, рецепторные протеинкиназы или другие ферменты, выполняющие митогенную функцию. Одни онкопротеины (*c-ras*, *c-erb B*) переводят клетку в фазу G1, другие (например *bcl-2*) — блокируют апоптоз, позволяя клетке делиться далее под воздействием митогенов [33, 68, 74].

Ингибирующие сигналы могут воздействовать на клетку на одном из трех этапов:

1. Остановка клеточного цикла деления при переходе из G1 в S-фазу.
2. Постмитотическая клеточная дифференцировка.
3. Апоптоз — запрограммированная клеточная смерть.

При выпадении функции некоторых генов, вовлеченных в регуляцию клеточного цикла, клетка теряет способность отвечать на подавляющие пролиферацию сигналы. Такие гены рассматриваются как супрессоры опухолевого роста [49, 60]. Молекулярные механизмы канцерогенеза тесно связаны с активацией путей передачи ростовых сигналов, получаемых клеткой. В результате генетических повреждений в злокачественных клетках происходит нерегулируемая экспрессия ростовых факторов или компонентов их сигнального пути [6, 14].

Тиреотропный гормон (ТТГ) и его рецептор

Рецептор ТТГ относится к семейству рецепторов, состоящих из 7 трансмембранных компонентов и ассоциированных с G-белками. При опухолях щитовидной железы выявлена отрицательная корреляция степени дифференцировки опухоли и ее способности связывать ТТГ. С потерей дифференцировки опухоли снижается экспрессия не только рецептора ТТГ, но и тиреопероксидазы, а также транскрипция гена тиреоглобулина [31].

В тироците функционирует 3 типа внутриклеточной передачи сигнала: 1) рецептор — аденилатциклаза — протеинкиназа А; 2) рецептор — тирозинкиназа; 3) рецептор — фосфоорилаза С.

ТТГ индуцирует рост тиреоидных клеток в концентрации более высокой, чем это требуется для нормального функционирования щитовидной железы. Стимуляция пролиферации тироцитов при воздействии ТТГ опосредуется через аденилатциклазный путь [22]. Однако ТТГ активирует и аденилатциклазу, и фосфоорилазу С. Активация фосфоорилазы С приводит к образованию ДАГ и инозитолтрифосфата. ДАГ активирует протеинкиназу С, а инозитолтрифосфат увеличивает внутриклеточную концентрацию ионизированного кальция, стимулируя тем самым клеточную пролиферацию [49].

Воздействие ТТГ на фосфоорилазу С гораздо слабее, чем на аденилатциклазный путь, и требует гораздо более высокой концентрации ТТГ. Тем не менее цАМФ активирует ДАГ-синтазу и тем самым протеинкиназу С, т. е. ТТГ воздействует на этот механизм даже в физиологической концентрации [19].

Помимо прочего, ТТГ модулирует действие других митогенных факторов: ТТГ усиливает инсулининдуцированное аутофосфорилирование рецепторов к инсулину и ИФР I, повышает экспрессию на тироцитах рецепторов к ЭФР, сенсibiliзируя клетки к воздействию этих факторов роста.

Под воздействием ТТГ отмечается усиление транскрипции ряда онкогенов: быстрый кратковременный подъем транскрипции c-myc повышает концентрации мРНК c-fos [29].

Мутации внутриклеточного фрагмента рецептора ТТГ обнаружены в автономных гиперфункционирующих аденомах и сопряжены с высокой активностью аденилатциклазы [63].

Факторы роста и интерлейкины

Воздействие ростовых факторов на клетки, накопившие некоторое количество генетических изменений, может привести к малигнизации. Усиленная ростовая стимуляция может возникать при повышенном синтезе факторов роста, постоянной активации рецепторов или ферментов, участвующих

внутриклеточной передаче митогенных сигналов [29, 39].

Тироциты вырабатывают ряд факторов роста (ИФР I, ФРФ), действующих пара- и аутокринным путем и оказывающих влияние на нейроваскуляризацию и синтез адгезивных молекул, что способствует пролиферации и росту. Вырабатываемые иммунными клетками цитокины также оказывают воздействие на тироциты: ИЛ-1 и ИЛ-8 в физиологической концентрации дают ростстимулирующий эффект, а ТФЗ-β ингибирует функцию тиреоидных клеток [13, 19].

Инсулин и ИФР I являются синергистами ТТГ в индуцировании клеточного роста, а также модулируют действие других митогенных факторов [10]. ЭФР стимулирует пролиферацию тиреоидных клеток, при этом происходит временная потеря их дифференцированной функции. Влияние ЭФР на тироциты имитируется при воздействии на клетки фоболовых эфиров, являющихся активаторами протеинкиназы С и ДАГ. Мощным митогеном в отношении тироцитов является также ФРФ [40]. При иммуногистохимическом исследовании ФРФ и его рецептор обнаруживаются в ткани тиреоидных карцином с частотой 79—80%, а при узловом зобе экспрессии ФРФ тироцитами определяется лишь у 16% случаев и преимущественно в клетках стромы [61].

ЭФР, инсулин и ИФР I действуют через рецепторы, активирующие тирозинкиназу. ЭФР мобилизует ионизированный кальций из внутриклеточных депо, а также увеличивает его поступление в клетку за счет продукции инозитолтрифосфата и, возможно, ряда других механизмов [42].

Связывание ЭФР цитоплазматическими мембранами определяется в тиреоидной ткани, окружающей узловые образования, гиперпластической тиреоидной ткани, доброкачественных опухолях, но в наибольшей степени при недифференцированных раках. И ЭФР, и его рецептор одновременно определяются при иммуногистохимии в злокачественных опухолях и отсутствуют в нормальной тиреоидной ткани и доброкачественных опухолях [72]. Преобладание экспрессии рецепторов ЭФР в папиллярных раках связано с транскрипцией онкогенов c-erb B1 и c-erb B2/neu, кодирующих рецептор ЭФР или его аналог [42]. Экспрессия ЭФР имеет неблагоприятное прогностическое значение, так как ассоциирована с высоким риском рецидива [70].

ИФР I вырабатывается доброкачественными и злокачественными опухолями в большей концентрации, чем в нормальной тиреоидной ткани, что свидетельствует об их автономии, так, высокая экспрессия ИФР I характерна для токсических аденом щитовидной железы [10, 70].

Сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), вырабатываемый тироцитами, стимулирует пролиферацию клеток эндотелия и рост сосудов. С продукцией этого агента связывают накопление кистозной жидкости как в аденомах, так и в коллоидных узлах [59].

58% злокачественных опухолей демонстрируют при иммуногистохимии, в отличие от аденом и нормального эпителия, экспрессию ТФР-β. В фолликулярных карциномах это связано с мутацией H-ras. По-видимому, повышение уровня этого цитокина, ингибирующего пролиферацию эпителия,

связано с потерей чувствительности клеток к его действию [13].

Йод

Важную роль в регуляции роста тироцитов играет йод. Механизмы, посредством которых йодный дефицит индуцирует тиреоидный рост, до сих пор являются предметом дискуссии. Классическая точка зрения рассматривает роль йодного дефицита следующим образом: снижение потребления йода уменьшает синтез и секрецию тиреоидных гормонов путем интратиреоидной аутокринной регуляции, тем самым повышая уровень ТТГ в крови задолго до того, как происходит заметное истощение запасов йода в ткани железы. ТТГ является мощным стимулятором пролиферативных процессов в щитовидной железе, в принципе способствуя злокачественной трансформации клеток [20, 66]. Возрастающее число делений клеток увеличивает вероятность активации в них протоонкогенов и нарушения деятельности онкосупрессорных генов.

По мнению Vigneri и соавт. [76], существуют следующие факторы, в разной степени ответственные за усиление клеточной пролиферации в условиях хронического дефицита поступления йода.

1. *Повышение уровня ТТГ* является следствием нарушения синтеза и секреции тиреоидных гормонов, приводящих к развитию субклинического или явного гипотиреоза. ТТГ в свою очередь является основным фактором роста и пролиферации тиреоидных клеток.

2. *Увеличение чувствительности* тиреоидных клеток к ТТГ на фоне дефицита йода детерминировано возрастанием содержания двух основных внутриклеточных посредников ТТГ — цАМФ и кальция. В этих условиях тиреоидные клетки имеют повышенную по сравнению с нормой чувствительность к стимулирующему действию ТТГ.

3. *Усиливается пролиферация тиреоидных клеток*, стимулированная ЭФР. Йодлактон (йодированный дериват арахидоновой кислоты) ингибирует пролиферацию тиреоидных клеток. Его содержание в условиях хронического йодного дефицита снижается. Механизм торможения йодлактоном роста клеток осуществляется через ингибирование специфической, зависимой от ЭФР, продукции инозитолтрифосфата, медиатора, модулирующего пролиферацию тиреоидных клеток [28].

4. *Активация ангиогенеза* (образования новых сосудов) в щитовидной железе является характерной особенностью йоддефицитного зоба. До настоящего времени не установлены факторы, регулирующие ангиогенез в щитовидной железе, однако этот процесс в условиях йодного дефицита также может способствовать опухолевому росту.

Ряд эпидемиологических исследований показал, что хронический дефицит йода способствует не только увеличению частоты рака щитовидной железы в популяции, но и изменению соотношения его основных морфологических форм. Соотношение случаев папиллярного/фолликулярного рака, в норме составляющее от 4 до 6 в регионах с адекватным обеспечением йодом, постепенно снижается до 1 в регионах и странах со сниженным потреблением йода. Вместе с тем проведение йодной профилактики и увеличение потребления йода вос-

становливают соотношение морфологических форм рака [76].

Таким образом, многочисленные данные показывают, что дефицит йода приводит к возрастанию заболеваемости раком щитовидной железы, действуя как "карциноген" и способствуя образованию тиреоидных опухолей. Этот эффект зависит от длительности действия йодного дефицита, его тяжести и, возможно, возраста (воздействие в детском и подростковом периоде жизни). При этом йодный дефицит способствует повышению относительной частоты прогностически более тяжелых и злокачественных форм рака (фолликулярного и анапластического).

Онкогены и онкопротеины

c-myc, c-fos, c-jun. c-myc — ядерные протеины, представляют собой транскрипторные факторы. Они образуют димеры с фрагментом тах-протеина, в результате чего активизируются и принимают участие в процессе транскрипции. Различные нарушения в c-myc обнаруживаются при различных опухолях и, в частности, при раке щитовидной железы. Так, 5-делеция в c-myc характерна для новообразований щитовидной железы. Протоонкогены c-fos, c-jun являются генами быстрого реагирования в регуляции экспрессии специфических генов-мишеней. Выявление c-fos, c-jun составляет 60% при раках щитовидной железы и 90% при доброкачественных опухолях [52]. Не обнаружено связи повышенной транскрипции c-fos с биологическим поведением опухолей. Под воздействием ТТГ возникают быстрый и кратковременный подъем транскрипции c-myc и повышение мРНК c-fos, подобные изменения вызывает и ЭФР [31].

Ret/PTC. Ret-протоонкоген кодирует тирозинкиназу рецепторного типа, лиганд которой на сегодняшний день остается неизвестным. Перестройка онкогена происходит при парацентрической инверсии (хромосомный перекрест) на участке длинного плеча хромосомы 10, в результате чего активируется тирозинкиназа, участвующая в передаче митогенного сигнала [75]. Путем альтернативного сплайсинга образуются 2 изоформы онкогена — PTC1 и PTC2 [23, 37, 38].

В процессе эмбриогенеза Ret-протоонкоген принимает участие в нейрональной дифференцировке, поэтому его экспрессия определяется в клетках нейроэндокринного происхождения. Так, неактивная форма протоонкогена определяется в парафолликулярных клетках, в то время как его активированная форма экспрессируется в клетках папиллярного рака с частотой 20—25%, а также в опухолях, имеющих папиллярно-фолликулярную структуру [15, 38, 67].

Впервые Ret-онкоген был обнаружен в папиллярных тиреоидных карциномах. В настоящее время установлено, что точечные наследственные мутации онкогена Ret ассоциированы с синдромами МЭН 2А, 2В и семейной медуллярной тиреоидной карциномой [33, 34, 51]. Такие мутации, обнаруженные в экзонах 10, 11, 13, 14 и 16, передаются аутосомно-доминантным путем [46, 47].

Соматические мутации гена Ret были обнаружены и при спорадических медуллярных карциномах и феохромоцитомах, но не подтверждены при других нейроэндокринных опухолях [17, 44, 71].

Папиллярные тиреоидные карциномы, экспрессирующие Ret, не демонстрируют агрессивного биологического поведения и имеют благоприятный прогноз [65]. Недифференцированный злокачественный фенотип при тиреоидных карциномах ассоциирован с одновременной активацией Ret и H-ras или K-ras [58].

TRK-T1. TRK-1-протоонкоген кодирует рецептор для ростового фактора нервов. В результате хромосомной перестройки тирозинкиназный домен TRK-протоонкогена связывается с 5'-регионом TRK-гена хромосомы Ig23-g24. Механизмы TRK-T1-активации не изучены, однако в результате увеличивается активность тирозинкиназы. Перестройки TRK-T1-протоонкогена обнаруживаются в 50% папиллярных раков щитовидной железы [43].

Подобно Ret-онкогену, также связанному с активацией протеинкиназы, TRK вовлечен в патогенез некоторых наследственных синдромов, связанных с патологией нервной системы, например CIPA [43].

Met. Met-протоонкоген кодирует рецептор к фактору роста гепатоцитов (скаттер-фактору) и представляет собой гетеродимер мол. массой около 190 кД, состоящий из двух связанных дисульфидными мостиками субъединиц — α и β . α -Субъединица — экстрацеллюлярный гликозилированный протеин. β -Субъединица имеет экстрацеллюлярный домен, трансмембранный сегмент и цитоплазматический компонент — тирозинкиназу, активность которой регулируется фосфорилированием. Фактор роста гепатоцитов, связываясь с Met, усиливает активность рецепторной тирозинкиназы путем аутофосфорилирования остатка тирозина β -субъединицы [27, 30, 31].

Активация Met происходит при амплификации гена или при нарушении расщепления молекулы-предшественника на 2 субъединицы, экспрессия этого онкогена сопряжена с агрессивным биологическим поведением опухоли и высоким риском метастазирования [27]. В эксперименте на культуре клеток было показано, что повышенная экспрессия Met часто возникает без наличия структурных аномалий этого гена и является результатом активации онкогенов *ret* и *ras* [45].

Met обнаруживается в 70–75% папиллярных раков щитовидной железы и в 25% фолликулярных, а при анапластических раках определяется фокальная экспрессия [11, 24]. В доброкачественных опухолях и нормальной тиреоидной ткани экспрессия Met не определяется, однако 1–3% стромальных клеток доброкачественных образований демонстрируют наличие фактора роста гепатоцитов [57, 69]. Повышенная экспрессия Met не является специфичной для карцином щитовидной железы, она выявляется также при гастроинтестинальных и гепатоцеллюлярных карциномах, нейрогенных опухолях [7, 31].

Ras-протеины. В одной из путей ростового контроля тиреоидных клеток основную роль играет тирозинкиназа. Механизмы, посредством которых тирозинкиназа стимулирует специфические внутриклеточные взаимодействия, включают *ras*-протеины, содержащие SH2-домен и обладающие ГТФ-азной активностью. Таким образом, *ras*-протеины являются компонентом внутриклеточного митогенного сигнального пути и через ряд посредников активируют ядерные транскрипторные факторы *c-fos* и *c-jun*. Мутации, приводящие к онко-

генной трансформации *ras*, нарушают конверсию активной формы белка, связанной с ГТФ, в неактивную, связанную с ГДФ, вызывают постоянную стимуляцию митогенного сигнального пути [31].

Онкогенный потенциал *ras*-протеинов проявляется при определенных условиях (например, рекомбинация с ретровирусами под воздействием ряда экологических мутагенов). Выявлены 3 группы *ras*-онкогенов — H-*ras*, или p21, (впервые выделен из клеток саркомы Гарвея), K-*ras* (впервые выделен из клеток саркомы Кирстена), N-*ras* (впервые выделен из клеток острого миелолейкоза), каждая из которых локализована в определенном хромосомном участке. Все 3 группы данных онкогенов могут мутировать; как правило, наблюдаются точечные мутации данных протеинов. Чаще всего точечные мутации *ras*-онкогенов наблюдаются в химически индуцированных раках в эксперименте. Считается, что в клетках щитовидной железы только *ras*-мутаций не достаточно для раковой трансформации, и они играют роль во взаимосвязи с ростовыми факторами, что подтверждается обнаружением *ras*-активирующих мутаций в нормальной тиреоидной ткани, окружающей опухоль. Частота мутаций *ras*-онкогенов очень вариабельна и зависит от йодной обеспеченности, воздействия канцерогенных веществ, облучения. Примечательно, что опухоли щитовидной железы, индуцированные химическими канцерогенами у крыс, обнаруживают мутации H-*ras*, тогда как мутации Ki-*ras* онкогенов активируются только при радиационно-стимулированных опухолях. Наличие мутаций *ras*-онкогенов определяется при помощи полимеразной цепной реакции амплификации и олигонуклеотидной пробы [16]. Частота встречаемости мутаций *ras*-онкогенов, по данным N. Lemoine и соавт., составляет 33% при аденомах щитовидной железы, 50% при микрофолликулярных опухолях, 60% при недифференцированных раках.

Мутации начинаются на ранних стадиях туморогенеза. В дифференцированных раках происходит замена глутамина на аргинин в позиции 61 в N-*ras* или Ki-*ras*, но этот тип мутации не характерен для недифференцированных опухолей [16]. При тиреоидных аденомах микрофолликулярного строения часто наблюдается замена глутамина на аргинин в положении 61 в N-*ras*. При недифференцированных карциномах часты замены глутамина на тирозин в кодоне 12 в H-*ras* или K-*ras*. Следует отметить, что мутации *ras*-онкогенов часто наблюдаются в микрофолликулярных аденомах и практически отсутствуют в макрофолликулярных. При раке щитовидной железы мутации *ras*-онкогенов выявляются в 80% случаев при фолликулярном типе и в 20% случаев — при папиллярном [29].

G-протеины. G-протеины — это подсемейство ГТФ-связанных протеинов, включающее в себя *ras*-подобные белки. G-протеины представляют собой гетеродимеры, состоящие из α , β , γ -субъединиц, каждая из которых кодируется отдельным геном. α -Субъединица обладает ГТФ-азной активностью, β и γ -субъединицы связывают комплекс с плазматической мембраной и выполняют регуляторную функцию. Функция G-белков — передача сигнала с рецептора на эффекторный путь.

Активирующие мутации G α описаны при синдроме Мак-Кьюна—Олбрайта и при гормонально-активных аденомах гипофиза. Мутации G α имеют

место в 25% случаев при фолликулярном раке щитовидной железы, в 20% — при фолликулярных аденомах и могут преобладать над *gas*-мутациями в условиях йодного дефицита [32].

Гены-супрессоры опухолевой прогрессии

Rb. Rb расположен на хромосоме 13q14 и имеет мол. массу 110 кД. Этот нуклеарный белок функционирует как ростовой супрессор и фосфорилируется во время специфических фаз клеточного цикла, служа субстратом для CDC2(p34)-протеинкиназы, которая регулирует эукариотический клеточный цикл. Rb может также связываться с двумя клеточными транскрипторными факторами — E2 и C-продуктом, выполняя роль ростового супрессора путем снижения активности нуклеарных белков [48, 55]. Принимая во внимание этот механизм, снижение содержания и(или) исчезновение Rb-белка ведет к развитию опухолей и вносит в ДНК-код ряд изменений. Зависимость между снижением содержания Rb и наличием рака щитовидной железы определяется при помощи специфических реакций с использованием стрептавидинбиотин-пероксидазы, в результате которых выявляется уровень иммунореактивного Rb (iRb). Обнаружение экспрессии iRb с помощью иммуногистохимических реакций применяется на самых ранних стадиях туморогенеза. Ошибка метода могут быть связаны с тем, что iRb является нестабильным белком.

Позитивное количество iRb определяется при аденомах щитовидной железы, однако в случаях фолликулярного рака отмечается значительное снижение его уровня.

Инактивация iRb происходит в результате делеций или точечных мутаций 13—17 экзонов. Мутантный Rb обнаруживается в 55% тиреоидных раков, но никогда не выявляется при доброкачественных опухолях [80]. В 12% злокачественных опухолей щитовидной железы определяются мутации как Rb так и p53.

Интересно, что клетки тиреоидных раков, в которых не выявляется мутантный Rb, демонстрируют повышенную экспрессию гена циклина D1, играющего ключевую роль в регуляции перехода из G1 в S-фазу. Дерегуляция циклина D1 может рассматриваться как альтернативный инактивации Rb механизм опухолевой трансформации [80].

p53. Важнейшим анти-онкогеном или геном-супрессором роста опухоли является ген, кодирующий белок с названием p53 (название характеризует массу этого белка в килодальтонах). Ген p53 кодирует нуклеарный фосфопротеин. Ген расположен на хромосоме 17p13 и имеет 11 экзонов. p53 играет одну из ведущих ролей в регуляторном контроле нормальной клеточной пролиферации, предохраняя соматические клетки от накопления геномных мутаций. В случае повреждения ДНК при различных воздействиях, в частности при радиационном, уровень p53 возрастает и останавливает клетки в фазе G0-клеточного цикла [13, 50]. Это позволяет ДНК восстанавливаться, блокируя передачу мутантного гена дочерним клеткам. Клетки, утратившие нормально функционирующий p53, могут трансформироваться в опухолевые [78]. Поэтому в клетках злокачественных новообразований человека нередко обнаруживают мутации в белке p53, нарушающие его функционирование [25, 26]. При измене-

нии нормальных функций p53 клетка, которая должна была погибнуть, начинает бесконтрольно делиться и, таким образом, возникает опухоль. В том случае, если p53 нормален, система программируемой клеточной смерти резко снижает частоту раковых заболеваний [25, 73].

Мутации p53 особенно часто встречаются при опухолях щитовидной железы, остром лейкозе, раке желудка и кишечника. Высокий уровень p53 характерен для раковых клеток и может быть определен при помощи чувствительных иммуногистохимических методов. Около 98% мутаций p53 связано с участками между кодонами 126—306, зафиксированных на экзонах 5—8. В нормальной тиреоидной ткани и при фолликулярных аденомах щитовидной железы мутаций p53 практически не выявляется, тогда как все анапластические раки характеризуются мутациями p53 в кодоне 273 (замена глутамина на аргинин) [54, 79].

При дифференцированных папиллярных раках мутации очень редки и выражаются заменой глутамина на аргинин в кодоне 173. Накопление p53 в папиллярных тиреоидных раках связано с поэтапной дедифференцировкой этих опухолей [41, 54].

Для определения мутаций p53 используют полимеразную цепную реакцию амплификации и олигонуклеотидную пробу.

Нормальные тиреоидные клетки при воздействии на них ионизирующей радиации, ультрафиолетового облучения и других факторов отвечают увеличением экспрессии p53 и, таким образом, не происходит патологической клеточной пролиферации. Напротив, клетки, несущие мутантные p53, при воздействии определенных влияний отвечают усиленным делением и способны к аккумуляции генетических дефектов, характерных для туморогенеза. Мутации p53 чаще всего обнаруживаются на поздних стадиях рака щитовидной железы, а сочетание их с активацией *gas*- и *Gsa*-протоонкогенов свидетельствует о повышенной агрессивности рака [25, 26, 73].

Частота встречаемости мутаций p53 различна в различных географических зонах и может быть связана с наличием или отсутствием йодного дефицита. Так, в регионах с йодным дефицитом мутации p53 распространены в большей степени.

MDM2 представляет собой протеин, который комплексуется с p53 и инактивирует его, что скорее всего приводит к увеличению экспрессии гена-супрессора роста опухоли с несостоятельными функциями. Обычно при иммуногистохимическом исследовании экспрессия данного протеина обнаруживается в ткани раков щитовидной железы и не выявляется в ткани доброкачественных новообразований.

Другие факторы, участвующие в тиреоидном туморогенезе

Кардинальным свойством опухоли является способность к прогрессивному росту. В основе такого роста лежит взаимодействие между самими опухолевыми клетками, опухолевыми клетками и элементами стромы, опухолевыми клетками и регуляторными системами организма, а также с окружающими опухоль неизменными тканями. При этом меняются адгезивные свойства поверхности клеток опухоли, обнаруживаются модифика-

ции интегринавых рецепторов, нарушается синтез компонентов внеклеточного матрикса [6].

Взаимодействия клетка—клетка и клетка—матрикс обеспечиваются адгезивными молекулами. В настоящее время идентифицировано несколько семейств адгезивных молекул: интегрины — гетеродимерные молекулы, функционирующие в качестве как клеточно-субстратных, так и межклеточных адгезивных рецепторов; адгезивные рецепторы суперсемейства иммуноглобулинов; селективные, участвующие в адгезии лейкоцитов к эндотелиальным клеткам; кадгерины — кальцийзависимые гомофильные межклеточные адгезивные белки; хондриновые рецепторы — молекулы, обеспечивающие попадание лимфоцитов в специфическую лимфоидную ткань.

Так, в тиреоидных новообразованиях выявляются изменения экспрессии белков-интегринов: если нормальные тироциты экспрессируют интегрины, состоящие из $\beta 1$ и $\alpha 3$ -субъединиц, то опухоли — из субъединиц $\beta 4$ и $\alpha 2$, а в клетках анапластического рака определяются $\alpha 2$ -субъединицы [21, 62, 70].

При иммуноцитохимическом исследовании приблизительно в 90% случаях папиллярных карцином выявляется наличие на мембране гликопротеина CD44. CD44 представляет собой полиморфное семейство мембранных поверхностных протеогликанов и гликопротеинов, которые обеспечивают адгезию клеток, активацию лимфоцитов и вследствие этого рост опухоли и ее метастазирование [18, 56]. Они включены в клеточно-клеточные и клеточно-матриксные взаимодействия, увеличение лимфоцитарной активности, клеточную миграцию и привлекают лимфоциты в лимфатические узлы. Существует множество изоформ CD44.

Хромосомные изменения и антигены системы HLA при новообразованиях щитовидной железы

Наличие таких заболеваний, как болезнь Ковдена (гамартозы), синдром Гарднера (аденоматозный полипоз), синдром Сиппла (медуллярный рак щитовидной железы, феохромоцитомы), и других патологических состояний, сочетающихся с раком щитовидной железы и носящих семейный характер, позволяет обсуждать наличие их генетических маркеров.

При изучении генетически гомогенной популяции было выявлено 3,8% больных с раком щитовидной железы папиллярного строения, имеющих семейный анамнез [12]. В случае папиллярного рака определяются антигены HLA-Bw62, DR5, B15, B22. При изучении фолликулярного рака были выявлены антигены Drw6 [9, 33].

При различных типах опухолей щитовидной железы выявляются различные хромосомные изменения. Фолликулярные раки имеют комплексные клональные кариотипы со структурными изменениями в хромосоме 3. Структурные aberrации короткого плеча хромосомы 3 и снижение гетерозиготности в каждом информативном локусе этой хромосомы характерны для фолликулярного рака и не наблюдаются при папиллярном раке и аденомах щитовидной железы [49].

При папиллярных раках могут выявляться характерные только для них изменения, а именно трисо-

мия-5, структурные и численные изменения в хромосомах 7 или 10, трисомия хромосом 7 или 10 и др.

Таким образом, в патогенезе тиреоидных новообразований участвуют различные молекулярные факторы. Анализ накопленных к настоящему времени данных по проблеме патогенеза рака щитовидной железы позволяет представить процесс развития опухолей как результат экзогенных и эндогенных взаимодействий [1, 36, 77].

Возникновение рака щитовидной железы — это многоэтапный процесс, и подробные исследования каждого из этапов дают новые сведения, необходимые для его профилактики и лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин М. И. Эндокринология. — М., 1998.
2. Бронштейн М. И., Макаров А. Д., Артемова А. М. // Пробл. эндокринологии. — 1994. — № 2. — С. 36–39.
3. Ван Миддлсворт // Там же. — 1992. — № 5. — С. 56–59.
4. Дедов В. И., Дедов И. И., Степаненко В. Ф. Радиационная эндокринология. — М., 1993.
5. Дедов И. И., Марова Е. И., Герасимов Г. А. и др. // Пробл. эндокринологии. — 1994. — № 2. — С. 4–8.
6. Пальцев М. А., Иванов А. А. Межклеточные взаимодействия. — М., 1995.
7. Пальцев М. А., Козан Е. А., Тунцова О. И. // Арх. пат. — 1997. — № 6. — С. 18–23.
8. Пачес А. И., Пронн Р. М. Рак щитовидной железы. — 2-е изд. — М., 1995.
9. Расовский Б. Л., Димова М. Н., Киселева Т. П. и др. // Пробл. эндокринологии. — 1993. — № 1. — С. 28–30.
10. Bachrach L. K., Nanto-Salonen K., Tapanainen P. et al. // Growth Regul. — 1995. — Vol. 5. — P. 109–118.
11. Belfiore A., Gangemi P., Constantine A. et al. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 82, N 7. — P. 2322–2328.
12. Bignell G. R., Canzian F., Shayeghi M. et al. // Amer. J. hum. Genet. — 1997. — Vol. 61. — P. 1123–1130.
13. Blaydes J. P., Schlumberger M., Wynford-Thomas D. et al. // Oncogene. — 1995. — Vol. 10. — P. 307–317.
14. Bond J. A., Oddweig Ness G., Rowson J. et al. // Int. J. Cancer. — 1996. — Vol. 67, N 4. — P. 563–572.
15. Bongarone J., Buttì M. G., Co-Della-Porta G. et al. // Cancer Res. — 1994. — Vol. 54. — P. 2979–2985.
16. Capella G., Matias Guiu X., Ampudia X. et al. // Diagn. Mol. Pathol. — 1996. — Vol. 5, N 1. — P. 42–52.
17. Carson E. B., McMahon M., Baylin S. B. et al. // Cancer Res. — 1995. — Vol. 55. — P. 2048–2052.
18. Chieng D. C., Ross J. S., McKenna B. J. // Cancer. — 1997. — Vol. 81, N 3. — P. 157–162.
19. Clark O. H. // Aust. N. Z. J. Surg. — 1998. — Vol. 68, N 7. — P. 469–477.
20. Cohen S., Elwein L. // Science. — 1990. — Vol. 249. — P. 1007–1011.
21. Dahlman T., Grimelius L., Wallin G. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 1998. — Vol. 138, N 1. — P. 104–112.
22. Derwahl M. // Exp. clin. Endocrinol. Diabetes. — 1996. — Vol. 104. — P. 32–35.
23. De Vita G., Zannini M., Cirafici A. M. et al. // Cell Growth Differ. — 1998. — Vol. 9. — P. 97–103.
24. Di Renzo M. F., Olivero M., Serini G. et al. // J. endocr. Invest. — 1995. — Vol. 18, N 2. — P. 134–139.
25. Dobashi Y., Atsuhiko S., Haruhiko M. et al. // Amer. J. Surg. Pathol. — 1993. — Vol. 17. — P. 375–381.
26. Dobashi Y., Sugimura H., Sakamoto A. et al. // Diagn. Mol. Pathol. — 1994. — Vol. 3. — P. 9–14.
27. Dremier S., Taton M., Coulonval K. et al. // Endocrinology. — 1994. — Vol. 135, N 1. — P. 135–140.
28. Dugrillon A., Gartner R. // Eur. J. Endocrinol. — 1995. — Vol. 132. — P. 735–743.
29. Duh G., Grossman R. F. // Surg. Clin. N. Amer. — 1995. — Vol. 76. — P. 421–437.
30. Eccles N., Ivan M., Wynford T. D. // Mol. Cell. Endocrinol. — 1996. — Vol. 117, N 2. — P. 247–251.
31. Farid N. R., Shi Y., Zou M. // Endocr. Rev. — 1994. — Vol. 15. — P. 202–232.
32. Farid N. R., Shi Y., Zou M. // Endocrinol. Metab. Clin. N. Amer. — 1995. — Vol. 24. — P. 865–883.
33. Ferenc T., Maciaszczyk K., Gesing A. et al. // Postepy Hig. Med. dosw. — 1997. — Vol. 51, N 4. — P. 367–384.

34. Fink M., Weinhesel A., Niederle B. et al. // Int. J. Cancer. — 1996. — Vol. 69, N 4. — P. 312–316.
35. Finke R. // Exp. clin. Endocrinol. Diabetes. — 1996. — Vol. 104. — P. 92–97.
36. Francia G., Azzolina L., Mantovani T. et al. // Clin. Endocrinol. — 1997. — Vol. 46, N 6. — P. 649–654.
37. Fugazzola L., Pilotti S., Pinchera A. et al. // Cancer Res. — 1995. — Vol. 55. — P. 5617–5620.
38. Fugazzola L., Pierotti M. A., Vigano E. et al. // Oncogene. — 1996. — Vol. 13. — P. 1093–1097.
39. Gagel R. F. // Stem Cells. — 1997. — Vol. 15. — P. 7–13.
40. Gartner R., Veitenhansl M., Aktas J. et al. // Exp. clin. Endocrinol. Diabetes. — 1996. — Suppl. 4. — P. 36–38.
41. Gerasimov G., Bronstein M., Troshina K. et al. // Exp. Mol. Pathol. — 1995. — Vol. 62. — P. 52–62.
42. Gorgolius V., Aninos D., Priftis C. et al. // In Vivo. — 1992. — Vol. 6. — P. 291–296.
43. Greco A., Villa R., Pierotti M. A. // Oncogene. — 1996. — Vol. 13. — P. 2463–2466.
44. Huang C. N., Wu S. L., Chang T. C. et al. // J. Formosan med. Assoc. — 1998. — Vol. 97, N 8. — P. 541–546.
45. Ivan M., Bond J. A., Prat M. et al. // Oncogene. — 1997. — Vol. 14. — P. 2417–2423.
46. Komminoth P., Kunz E. K., Matias Guiu X. et al. // Cancer. — 1995. — Vol. 76, N 3. — P. 479–489.
47. Komminoth P., Roth J., Muletta Feurer S. et al. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1996. — Vol. 81, N 6. — P. 2041–2046.
48. Kotani S., Endo T., Kitagawa M. et al. // Oncogene. — 1995. — Vol. 10, N 4. — P. 663–669.
49. Meier C. A. // Schweiz. med. Wschr. — 1995. — Bd 125. — S. 2367–2378.
50. Namba H., Hara T., Tuzakazi T. et al. // Cancer Res. — 1995. — Vol. 55. — P. 2075–2080.
51. Neumann H. P., Eng C., Mulligan L. M. et al. // J. A. M. A. — 1995. — Vol. 274, N 14. — P. 1149–1151.
52. Pierotti M. A., Bongarzone I., Borello M. G. et al. // Genes Chromosom. Cancer. — 1996. — Vol. 16. — P. 1–14.
53. Pluot M., Faroux M. J., Flament J. B. et al. // Cancer Detect. Prev. — 1996. — Vol. 20. — P. 285–293.
54. Pollina L., Pacini F., Fontanini G. et al. // Brit. J. Cancer. — 1996. — Vol. 73. — P. 139–143.
55. Robinson B. G. // Aust. N. Z. J. Surg. — 1995. — Vol. 65. — P. 77–79.
56. Ross J. S., del Rosario A. D., Sanderson B. et al. // Diagn. Cytopathol. — 1996. — Vol. 14. — P. 287–291.
57. Ruco L. P., Ranalli T., Marzullo A. et al. // J. Pathol. — 1996. — Vol. 180, N 3. — P. 266–270.
58. Santoro M., Griego M., Melilo R. M. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 1995. — Vol. 133. — P. 513–522.
59. Sato K., Miyakawa M., Onoda N. et al. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 82, N 6. — P. 1968–1973.
60. Santler M., Liang H., Nettesheim D. et al. // Science. — 1997. — Vol. 275. — P. 983–986.
61. Shingu K., Fujimori M., Ito K. et al. // Endocr. J. — 1998. — Vol. 45, N 1. — P. 35–43.
62. Shuja A., Murnane M. J. // Int. J. Cancer. — 1996. — Vol. 66, N 4. — P. 420–426.
63. Siegel R. D., Lee S. L. // Endocrinol. Metab. Clin. N. Amer. — 1998. — Vol. 27. — P. 151–168.
64. Soares P., dos Santos N. R., Seruca R. et al. // Eur. J. Cancer. — 1997. — Vol. 32. — P. 293–296.
65. Soares P., Fonseca E., Wynford-Thomas D. et al. // J. Pathol. — 1998. — Vol. 185, N 1. — P. 71–78.
66. Studer H., Dervahl M. // Endocr. Rev. — 1995. — Vol. 16. — P. 411–426.
67. Takahashi M. H. // Crit. Rev. Oncog. — 1995. — Vol. 6. — P. 35–46.
68. Tanimoto C., Hirakawa S., Kawasaki H. et al. // Endocr. J. — 1995. — Vol. 42. — P. 193–201.
69. Trovato M., Villari D., Bartolone L. et al. // Thyroid. — 1998. — Vol. 8, N 2. — P. 125–131.
70. Trusolino L., Serini G., Ceccini G. et al. // J. Cell Biol. — 1998. — Vol. 24. — P. 1145–1156.
71. Uchino S., Noguchi S., Adachi M. et al. // Jap. J. Cancer Res. — 1998. — Vol. 89, N 4. — P. 411–418.
72. Van-der-Laan B. F., Freeman J. L., Asa S. L. // Thyroid. — 1995. — Vol. 5. — P. 67–73.
73. Velculescu V. E., El-Deiry W. S. // Clin. Chem. — 1996. — Vol. 42. — P. 858–868.
74. Viale G., Roncalli M., Grimelius E. et al. // Hum. Pathol. — 1995. — Vol. 26. — P. 945–950.
75. Viglietto G., Chiappetto G. // Oncogene. — 1995. — Vol. 11. — P. 1207–1210.
76. Vigneri R., Pelizzio V., Squatrito S. et al. Elimination of iodine deficiency disorders in Central and Eastern Europe, the Commonwealth of Independent States and the Baltic States, 1997. WHO/EURO/NUT/98.1. — P. 67–72.
77. Wallance H., Clark J. // Acta oncol. — 1995. — Vol. 34. — P. 3–21.
78. Wyllie F. S., Haughton M. F., Blaydes J. P. et al. // Oncogene. — 1995. — Vol. 10. — P. 49–59.
79. Zou M., Shi Y., Farid N. R. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1993. — Vol. 77. — P. 1054–1058.
80. Zou M., Shi Y., Farid N. R., al-Sediary S. T. // Endocrine. — 1998. — Vol. 8, N 1. — P. 61–64.

Поступила 25.03.99

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2000

УДК 616.432-006.55-092(048.8)

О. Ю. Серебрянский, Г. А. Мельниченко, Т. И. Романцова

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ГЕНЕЗЕ ПРОЛАКТИНСЕКРЕТИРУЮЩИХ АДЕНОМ ГИПОФИЗА

Кафедра эндокринологии (зав. — акад. РАМН И. И. Дедов) ММА им. И. М. Сеченова

Рассматривая патогенез пролактинсекретирующих аденом гипофиза, не следует относиться к этой проблеме как к чисто академической, считая, что мутации генов и нарушения генома клеток гипофиза — процесс достаточно редкий. Напротив, практически каждый второй из ныне живущих является носителем того или иного нарушения в геноме клеток гипофиза, приводящего к формированию аденомы в течение жизни. Так, разные авторы на протяжении более полувека подчеркивали, что среди неселективного аутопсийного материала необычайно высока распространенность (до 27–30% и более) аденом гипофиза, которые не имеют клинической манифестации [24]. Материалы аналитических исследований последних лет также показывают хотя и более низкий (11–23%), но все же дос-

таточно значимый уровень обнаружения аденом гипофиза на секции [18, 59]. Оценка прижизненной распространенности асимптоматических аденом гипофиза, проведенная у 100 добровольцев (70 женщин и 30 мужчин) с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) с контрастированием гадолинием, показала, что среди здоровых добровольцев обоего пола они встречаются примерно в 10% случаев (7 женщин и 3 мужчин), варьируя от 3 до 6 мм в диаметре [42]. Аналогичное исследование, выполненное среди здоровых женщин репродуктивного возраста с помощью высокоразрешающей компьютерной томографии — КТ (перекрывающиеся срезы толщиной 1,5 мм), показало такую же частоту встречаемости подобных аномалий гипофиза [85].