4. Наличие гипотиреоза утяжеляет течение КС и способствует повышению атерогенных фракций липопротеидов.

5. Для компенсации расстройств липидного обмена необходим адекватный индивидуальный контроль дозы L-тироксина.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Дерябина Е. Г., Башмакова Н. В., Мельниченко Г. А.* // Российский конгресс по гинекологической эндокринологии и менопаузе: Научная программа и тезисы. — Ярославль, 2004. — С. 85—86.
2. Диагностика и лечение стабильной стенокардии // Кардиоваскулярная тер. и профилактика. — 2004. — Приложение.
3. *Калашникова М. Ф., Катхурия Ю. Б., Мельниченко Г. А.* // Климактерий. — 2002. — № 1. — С. 24—26.
4. *Маличенко С. Б., Лазебник Л. Б.* // Клин. мед. — 2000. — № 7. — С. 50—56.
5. Национальные рекомендации по диагностике и лечению ХСН // Сердечная недостаточность. — 2003. — Т. 4, № 6. — С. 276—297.
6. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии // Кардиоваскулярная тер. и профилактика. — 2004. — Приложение.
7. Руководство по климактерию / Под ред. В. П. Сметник, В. И. Кулакова. — М., 2001.
8. *Albey M., Owen A.* // Maturitas. — 1999. — Vol. 33. — P. 259—269.
9. *Caraccio N., Ferrannini E., Monzani F.* // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 87. — P. 1533—1538.
10. *Dernellis J., Panaretou M.* // Am. Heart J. — 2002. — Vol. 143. — P. 718—724.
11. *Friedwald W. T., Levy R. I., Fredrickson D. S.* // Clin. Chem. — 1972. — Vol. 18. — P. 449—456.
12. *Hak A. E., Pols H. A., Visser T. J.* et al. // Ann. Intern. Med. — 2000. — Vol. 132, N 4. — P. 270—278.
13. *Meier C., Staub J. J., Roth C. B.* et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2001. — Vol. 86, N 10. — P. 4860—4866.
14. *Reckelhoff J. F.* // Обзоры клин. кардиол. — 2005. — № 3. — С. 17—25.
15. Screening for Thyroid Disease: A Recommendation from the U. S. Preventive Services Task Force // Ann. Intern. Med. — 2004. — Vol. 140. — P. 125—127.
16. *Viera A. J.* // Fam. Med. — 2003. — Vol. 35. — P. 408—410.

Поступила 20.02.06

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2007

УДК 616.379-008.64-092:612.118.221.2:612.112]-078.53

И. И. Дедов[1], Р. М. Хаитов[2], Л. П. Алексеев[2], М. Н. Болдырева[2]

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ГЕНОТИПИРОВАНИЯ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ВЕРОЯТНОСТИ РАЗВИТИЯ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

[1]ГУ Эндокринологический научный центр РАМН, [2] ГНЦ РФ Институт иммунологии ФМБА России, Москва

Установление вероятности развития аутоиммунных заболеваний является одной из актуальных проблем биомедицины, что определяется как тяжестью, так и распространенностью этой группы заболеваний, имеющих выраженный генетический компонент [2]. В связи с этим сформировалось такое направление генетики, как поиск генетических маркеров предрасположенности и устойчивости к заболеваниям. Наибольшие успехи в этом направлении достигнуты в области изучения сахарного диабета 1-го типа (СД1), при котором наиболее информативными генетическими маркерами являются ассоциированные с СД1 аллели генов главного комплекса гистосовместимости — HLA [4]. Именно продукты этих маркерных HLA-генов — HLA-антигены участвуют в запуске и реализации развития аутоиммунной атаки [6]. К настоящему времени установлены HLA-специфичности — маркеры как предрасположенности, так и устойчивости к СД1 [6]. Установлены также выраженные межрасовые и межэтнические различия в уровне ассоциаций маркерных HLA-специфичностей и СД1, что отражается на уровне заболеваемости СД1 в конкретных этнических группах [1].

Задачей исследования явилось изучение роли второй HLA-специфичности, составляющей генотип совместно с маркерной HLA-специфичностью с учетом межэтнических различий.

Материалы и методы

Работа проводилась на материале исследования (образцах ДНК) представителей следующих этнических групп: 1) русские, татары, удмурты — европеоиды (общее число обследованных составило 398 больных СД1, в контрольную группу включено 850 здоровых представителей данных народностей); 2) калмыки, тувинцы, буряты — ориенты (число обследованных — 53 больных СД1, в контрольную группу вошло 389 здоровых представителей данных этнических групп). HLA-генотипирование на уровне определения специфичностей HLA-DRB1проводили с использованием сиквенс-специфических праймеров, или методом SSP (sequencespecific primers). В исследовании определяли следующие HLA-DRB1-специфичности: DRB1*01, DRB1*02, DRB1*03, DRB1*04, DRB*05, DRB1*06, DRB1*07, DRB1*08, DRB1*09, DRB1*10.

К положительно ассоциированным с СД1 относили специфичности DRB1*01,DRB1*03 DRB1*04, DRB1*08, DRB1*09, DRB1*10, к нейтральным или отрицательно ассоциированным — специфичности DRB1*02, DRB*05, DRB1*06, DRB1*07 [9]. Уровень ассоциаций СД1 и HLA-специфичностей оценивали по значению относительного риска (ОР), показателя, абсолютное значение которого указывает, во сколько раз у лица, несущего в генотипе конкретную специфичность, выше вероятность заболевания по отношению к тем, у кого данная специфичность отсутствует. Все обследованные были разделены на 3 группы: 1-я группа (+/+) — лица, в генотипе которых обе специфичности, входящие в HLA-DRB1-генотип, имели положительную ассоциацию с СД1; 2-я группа (+/-) — лица, в генотипе которых лишь одна DRB1-специфичность была положительно ассоциирована с СД1, в то время как

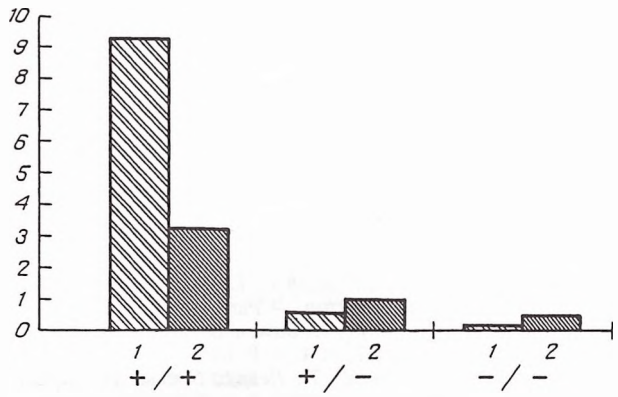

Рис. 1. Эффект наличия в HLA-генотипе DRB1-специфичностей, ассоциированных с СД1 (пояснение в тексте).

По оси ординат — ОР. *1* — европеоиды, *2* — ориенты.

вторая была нейтральна или отрицательно (протективно) ассоциирована с СД1; 3-я группа (-/-) — лица, в генотипе которых обе DRB1-специфичности были нейтрально или протективно ассоциированы с СД1.

Результаты и их обсуждение

Приведенные на рис. 1 данные свидетельствуют о том, что из трех групп сравнения показатель относительного риска имел положительное значение только в 1-й группе. Из рис. 1 также видно, что значения ОР были выше в группах, относящихся к европеоидной расе (ОР = 9,2), по сравнению с группой ориентов (ОР = 3,2). Как и ожидалось, уровень ОР, свидетельствующий об отсутствии предрасположенности к СД1 (значения < 1), был зарегистрирован в 3-й группе. Значения ОР для европеоидов и ориентов составили 0,06 и 0,4 соответственно. Неожиданными, на первый взгляд, оказались данные, полученные во 2-й группе, в которой значения ОР < 1 были установлены как у ориентов, так и у европеоидов — 0,53 и 0,9 соответственно.

Эти данные, на наш взгляд, свидетельствуют в пользу сочетанного участия различных HLA-специфичностей, входящих в генотип и положительно ассоциированных с СД1, в реализации генетической предрасположенности к заболеванию, а по сути дела и в реализации самого аутоиммунного процесса, лежащего в основе СД1. Иными словами, проявляется "эффект необходимости" участия в этом процессе второй специфичности, входящей в HLA-DRB1-генотип, для запуска и развития СД1 [5]. Разумеется, в дальнейшем целесообразно провести подобный анализ и на уровне отдельных аллелей DRB1, для части которых, в первую очередь входящих в специфичность DRB1*04, уже хорошо установлено наличие как положительных, так и отрицательных ассоциаций с СД1. По-видимому, в дальнейшем также целесообразным явится проведение аналогичного исследования и в отношении аллелей генов HLA-DQA1 и HLA-DQB1, которые, несмотря на выраженную генетическую связь с HLA-DRB1-генами, также могут вносить самостоятельный вклад в реализацию генетической предрасположенности к СД1. Об этом, в частности, может свидетельствовать тот факт, что HLA-молекулы, кодируемые генами DQA1 и DQB1, обладают индивидуальными пептидсвязывающими сайтами, отличающимися от пептидсвязывающих сайтов молекул HLA-DRB1 [3, 8].

Представленные в настоящей работе данные свидетельствует о том, что при разработке подходов к пептидной терапии СД1, как и других аутоиммунных заболеваний, целесообразно создание широкой "библиотеки" искусственных блокирующих пептидов [7]. В этом случае стало бы возможным блокировать участие в развитии СД1 различных "диабетогенных" эпитопов молекул, составляющих HLA-генотип. На рис. 2 схематично представлен механизм такого рода блокировки. Изображены 3 варианта молекул HLA-DRB1, несущих "диабетогенные" эпитопы. Центральный вариант — молекула, кодируемая аллельным вариантом HLA-DR1*0401, представляющая "диабетогенный" эпитоп, результатом чего является развитие аутоиммунной реакции. Правый вариант — та же молекула, ее сайт, ответственный за представление "диабетогенного" пептида, предварительно заблокирован "измененным" искусственным пептидом, способным связываться с этим сайтом, что предотвращает взаимодействие этого сайта с "диабетогенным" пептидом. Левый вариант — иная молекула HLA-DRB1*0404, и с ее диабетогенным сайтом не может взаимодействовать тот же пептид, который взаимодействует с молекулой HLA-DRB1*040. В связи с этим для блокировки этого сайта необходимо создание и использование иного блокирующего "измененного" пептида. Таким образом, становится очевидной необходимость создания "библиотеки" блокирующих пептидов для всех "диабетогенных" молекул HLA. Такое решение проблемы полностью соответствует современной тенденции в разработке индивидуальных лекарственных средств.

С точки зрения клинической диабетологии и клиники аутоиммунных заболеваний в целом, на наш взгляд, несомненный интерес представляет возможность установления индивидуального риска

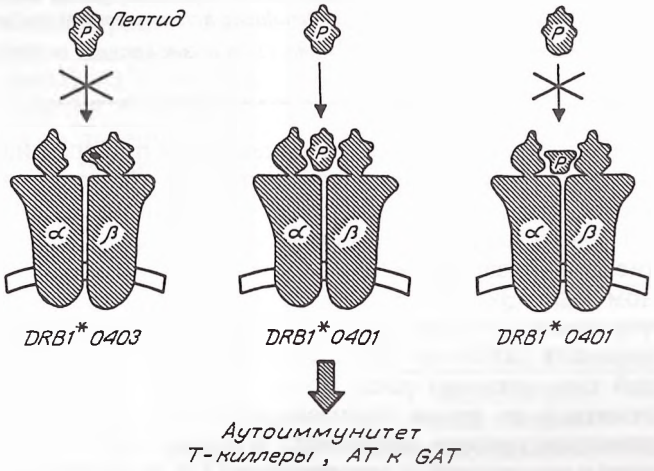

Рис. 2. Блокировка "диабетогенного мотива HLA" (пояснение в тексте).

развития заболевания, открывающаяся на основании анализа полного HLA-DRB1-генотипа. Сопоставляя присутствие в нем "диабетогенных", нейтральных и протективных HLA-DRB1-специфичностей, можно прийти к выводу о наличии или отсутствии у данного пациента, в том числе из членов семьи со случаями диабета, повышенной предрасположенности к развитию заболевания.

Заключение

Подобный подход открывает принципиальную возможность установления индивидуального риска развития СД1. Разумеется, дальнейшие исследования в области иммуногенетики СД1 могут резко повысить эффективность этого подхода. Тот уровень (HLA-DRB1-генотипирование), на котором удалось установить такую возможность, уже сегодня позволяет проводить подобного рода оценку не только в специализированных научных центрах, но и в любом практическом учреждении, имеющем обычную ПЦР-лабораторию.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Алексеев Л. П., Дедов И. И., Болдырева М. Н.* и др. // Иммунология. — 2003. — Т. 24, № 5. — С. 308—311.
2. *Балаболкин М. И., Дедов И. И.* // Сахарный диабет. — 2000. — № 1 (6). — С. 2—10.
3. *Хаитов Р. М.* Физиология иммунной системы. — М., 2005.
4. *Caillat-Zucman S., Djilali-Saiah I., Timsit J.* // Genetic Diversity of HLA / Ed. D. Charron. — Paris, 1997. — P. 389—398.
5. *Christen U., Edelmann K., McGavern D.* et al. // Clin. Invest. Med. — 2004. — Vol. 27, N 4. — P. 89.
6. *Nerup J., Mandrup-Poulsen T., Helqvist S.* et al. // Diabetologia. — 1994. — Vol. 37. — Suppl. 2. — P. 82—89.
7. *Rajni Rani, Sood A., Goswami R.* // Tissue Antigens: 13-th International Congress on Histocompatibility and Immunogenetics. — Seattle, 2002. — P. 20.
8. *Wucherpfenning K. W., Strominger I. L.* // J. Exp. Med. — 1995. — Vol. 181. — P. 1597—1601.
9. *Yasunaga S., Kimura A., Hamaguchi K.* et al. // Tissue Antigens. — 1996. — Vol. 47. — P. 37—48.

Поступила 11.01.06

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2007

УДК 616.432-006.55-092:612.017.2:577.175.6]-07

В. Н. Бабичев[1], Е. И. Марова[1], Т. А. Кузнецова[1], Е. И. Адамская[1], Б. А. Кадашев[2], Л. И. Астафьева[2], О. Н. Яцишина[2], А. Н. Шкарубо[2]

РЕЦЕПТОРЫ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ В ПРОЛАКТИНОМАХ ГИПОФИЗА У БОЛЬНЫХ РАЗНОГО ПОЛА

[1]Лаборатория физиологии эндокринной системы, отделение нейроэндокринологии ГУ Эндокринологический научный центр РАМН, [2]Институт нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко РАМН, Москва

Предпринята попытка расшифровать механизм возникновения опухолей гипофиза—пролактином у лиц разного пола. Исследованы вопросы наличия или отсутствия андрогенных рецепторов в опухолях. Анализ концентрации ядерных рецепторов, в частности эстрогенных, показал более высокую их концентрацию в пролактинпозитивных аденомах гипофиза по сравнению с неактивными аденомами гипофиза. Рецепторы андрогенов обнаружены в гонадотропных и лактотропных клетках интактного гипофиза. Анализ концентрации ядерных рецепторов тестостерона в различных морфологических типах аденом гипофиза не выявил отличий в ЛГ/ФСГ-позитивных и пролактинпозитивных опухолях.

Ключевые слова: *гипофиз, пролактиномы, рецепторы половых гормонов.*

An attempt was made to interpret the mechanism responsible for the occurrence of pituitary tumors - prolactinoma in persons of different sex. The presence or absence of androgenic receptors in the tumors was studied. Analysis of the concentration of nuclear receptors, estrogen ones in particular, showed their higher concentration in prolactin-positive pituitary adenomas than in inactive pituitary adenomas. Androgen receptors were detected in the gonadotropic and lactotropic cells of the intact pituitary. Analysis of the concentration of nuclear testosterone receptors in different morphological types of pituitary adenomas revealed no differences in the luteinizing hormone/follicle-stimulating hormone-positive and prolactin-positive tumors.

Key words: *pituitary, prolactinomas, sex hormone receptors.*

Основными регуляторами секреции пролактина и гонадотропинов являются половые гормоны, в частности эстрогены [3]. Они же являются ведущими факторами, оказывающими влияние на развитие гипофизарных аденом, в частности пролактином [25]. Эксперименты на животных показали, что длительное введение эстрадиола может индуцировать развитие опухолей гипофиза [23]. У людей повышенный риск роста опухолей гипофиза отмечали во время беременности [14], т. е. когда повышен уровень эстрадиола в крови, или при терапии экзогенными эстрогенами [25]. В настоящее время считается, что регуляторное действие эстрогенов опосредуется через эстрогенные рецепторы [11, 22, 29] и если цитоплазматические рецепторы определяют чувствительность ткани к гормонам, то уровень биологического ответа определяется ядерными рецепторами [8, 11, 18]. Показано также, что андрогены оказывают непосредственное влияние in vitro на различные гипофизарные клетки [16], включая некоторые аденомы гипофиза у людей [8, 10]. Такой ответ на влияние андрогенов предполагает наличие клеточных андрогенных рецепторов в опухолях, однако работ об экспрессии этих рецепторов очень мало и результаты их противоречивы [10, 18, 27]. В связи с этим нами и была проведена работа по изучению роли половых гормонов в возникновении пролактином у особей разного пола.