

64. Ross D. S. // *Metabolic Bone Disease* / Eds L. V. (Avioli, S. M. Krane). — San Diego, 1998. — P. 531—544.
65. Ross D. S. // *Endocrinol. Metab. Clin. N. Am.* — 2001. — Vol. 30. — P. 245—264.
66. Schneider R., Reiners C. // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabet.* — 2003. — Vol. 111. — P. 455—470.
67. Stamato F. J. da C., Amarante E. C. J., Furlanetto R. P. // *Rev. Assoc. Med. Bras.* — 2000. — Vol. 46. — P. 177—181.
68. Surks M. I., Ortiz E., Daniels G. H. et al. // *J. A. M. A.* — Vol. 291. — P. 228—238.
69. Takamura Y., Nakano K., Urano T. et al. // *Endocr. J.* — 2003. — Vol. 50. — P. 595—601.
70. Tauchmanova L., Nuzzo V., Puente A. D. et al. // *Maturitas.* — 2004. — Vol. 48. — P. 299—306.
71. Toft A. D. // *N. Engl. J. Med.* — 2001. — Vol. 345. — P. 512—516.
72. Topping O., Tallstedt L., Wallin G. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1996. — Vol. 81. — P. 2986—2993.
73. Tremollieres F., Pouilles J. M., Louvet J. P., Ribot C. // *Rev. Rhum.* — 1991. — Vol. 58. — P. 869—875.
74. Tsai J. A., Janson A., Bucht E. et al. // *Calcif. Tiss. Intern.* — 2004. — Vol. 74. — P. 486—491.
75. Uzzan B., Campos J., Cucherat M. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1996. — Vol. 81. — P. 4278—4289.
76. Vestergaard P., Reinmark L., Weeke J., Mosekilde L. // *Thyroid.* — 2000. — Vol. 10. — P. 341—348.
77. Vestergaard P., Mosekilde L. // *Thyroid.* — 2002. — Vol. 12. — P. 411—419.
78. Vestergaard P., Mosekilde L. // *Thyroid.* — 2003. — Vol. 13. — P. 585—593.
79. Wakasugi M., Wakao R., Tawata M. et al. // *Clin. Endocrinol. (Oxford).* — 1993. — Vol. 40. — P. 283—286.
80. Wallaschofski H., Kuwert T., Lohman T. // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabet.* — 2004. — Vol. 112. — P. 171—174.
81. Zelmanovitz F., Genro S., Cross J. L. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1998. — Vol. 83. — P. 3881—3885.

Поступила 23.05.05

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2007

УДК 618.146-006.6-06:616.43]-092:612.018:577.175.6

О. Р. Григорян, Ж. А. Ужегова, Е. Н. Андреева

РОЛЬ ЭНДОГЕННЫХ ПОЛОВЫХ СТЕРОИДОВ В ГЕНЕЗЕ ПРЕДРАКОВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И РАКА ШЕЙКИ МАТКИ ПРИ ЭНДОКРИНОПАТИЯХ

ГУ Эндокринологический научный центр РАМН, Москва

По данным Минздрава РФ, заболеваемость раком шейки матки (РШМ) в Российской Федерации в 2001 г. составила 15,9 на 100 000 женщин. Доказано, что предрак шейки матки (ШМ), а в последующем и РШМ формируются на фоне доброкачественных (неопухолевых) нарушений многослойного плоского эпителия.

По данным ВОЗ, переход дисплазии в рак *in situ* длится приблизительно 3—8 лет, затем в течение 10—15 лет развивается микроинвазивный рак. Дисплазия ШМ при профилактических осмотрах выявляется в 0,2—2,2% случаев, при этом частота дисплазий на фоне эктопии достигает 8,5% [1, 3, 4]. В этой связи одним из основных в комплексе профилактических мероприятий по предотвращению развития РШМ является своевременное выявление и лечение неопухолевых заболеваний ШМ. Всеобщий цитологический скрининг — важнейшее условие раннего выявления РШМ [5].

В настоящее время онкологический аспект гинекологических заболеваний рассматривают в неразрывной связи с эндокринной функцией репродуктивной системы [14]. Поэтому в последние годы появились данные о роли функциональных гормональных нарушений в патогенезе заболеваний ШМ.

Так, по данным В. Н. Прилепской и Т. А. Фокиной (1993), частота заболеваний ШМ у женщин с нарушениями менструальной функции в 5 раз выше, чем в популяции. По данным П. С. Русакевича [11], гормональные нарушения (хроническая ановуляция, недостаточность лютеиновой фазы, дисфункциональные маточные кровотечения и др.) встречаются у 72—73% больных с патологией ШМ.

По данным О. Р. Григорян (2004), патология ШМ выявляется у 63% женщин с сахарным диабетом (СД) 1-го типа, у 68,6% женщин с СД 2-го типа и у 24% женщин с нарушенной толерантностью к

глюкозе. По данным Е. А. Межевитиновой [7], патология ШМ отмечается у 62,1% женщин с СД 1-го типа, у которых при цитологическом и гистологическом исследовании выявляются явления хронического цервицита, на фоне последнего у 61,1% женщин обнаруживается атипическая кольпоскопическая картина. При этом у большинства женщин (у 54,5%) атипическая зона трансформации представлена ацетобелым эпителием с четкими контурами, йоднегативным при пробе Шиллера: у 46,7% — с мозаикой, у 33,3% — с пунктацией и у 20% — с сочетанием пунктации и мозаики. У 39,7% женщин с атипической кольпоскопической картиной диагностируется лейкоплакия ШМ, у 18,8% — дисплазия различной степени выраженности. Более того, частота патологии ШМ достоверно увеличивается у женщин с длительностью СД 1-го типа более 10 лет [7].

Интересно отметить тот факт, что у женщин с гипофункцией щитовидной железы наиболее часто наблюдается эктопия ШМ [7], а у пациенток с синдромом поликистозных яичников — ацетобелый эпителий. У больных гиперпролактинемией неопухолевых генеза более часто выявляется комбинация дисплазии ШМ, носительство вирусов папилломы человека (ВПЧ) и кондиломатоз, чем у женщин с нормопролактинемией (Вишневский А. С., Струков Е. Л., 1994). При этом многими исследователями иммуногистохимическим методом было выявлено наличие следов пролактина как в здоровых, так и в злокачественных клетках ШМ. Гиперпролактинемия (в большей степени через рецепторы к пролактину и в меньшей — за счет аутокринной регуляции) может способствовать пролиферации в ШМ раковых клеток (Chen K., 1992).

Интересным является описанный А. Hashi (1996) случай выявления мелкоклеточной карци-

номы ШМ с эктопической секрецией адренокортикотропного гормона (АКТГ) у 42-летней пациентки. При иммунологическом исследовании были выявлены типичные нейросекреторные гранулы, секретирующие АКТГ и хромогранин. Пациентке была произведена радикальная гистерэктомия в сочетании с лимфаденэктомией.

Данные о распространенности патологии ШМ у пациенток с прочей эндокринной патологией (заболевания гипоталамо-гипофизарной системы, надпочечников, репродуктивной системы) в современной литературе отсутствуют.

Однако ввиду того, что ШМ является гормонально-зависимым органом, очевидно, что частота ее патологии у данной категории больных достаточно высокая, что обуславливает необходимость наблюдения и коррекции при условии компенсации основного заболевания.

За последние десятилетия накоплен большой фактический материал в отношении гистофизиологии и патологии ШМ. Эти данные отражены в современных классификациях заболеваний женских половых органов, Международной номенклатуре болезней (том VIII), Международной классификации болезней 10-го пересмотра (1992) и гистологической классификации опухолей женской половой системы (2-я редакция, 1994) [8–10].

Причины возникновения и особенности патогенеза различных фоновых, предраковых процессов и РШМ до конца не изучены, и исследования в этой области в настоящее время продолжают. Тем не менее твердо определена роль некоторых факторов внешней и внутренней среды, оказывающих непосредственное влияние на развитие патологии ШМ.

Все факторы риска можно условно разделить на 2 группы: экзогенные, или средовые, и эндогенные. К факторам риска относятся: раннее менархе, раннее начало половой жизни, чрезмерная сексуальная активность, частая смена половых партнеров, инфекции, передаваемые половым путем, последствия перенесенной травмы ШМ (постабортная, послеродовая), воспалительные процессы органов малого таза, особенности репродуктивного анамнеза, состояние иммунного статуса, влияние табакокурения, производственные вредности и, естественно, состояние гормонального статуса.

В 1947 г. один из крупнейших онкоморфологов М. Ф. Глазунов указал на дисгормональную природу эктопии ШМ. В 50-х годах XX века Н. Buggrows и Е. Horing высказали предположение, что влияние эстрогенов, в том числе в физиологических концентрациях, на опухолевый рост связано с усиленным митогенезом. В начале 60-х годов прошлого века Н. И. Вольфсон и Р. М. Соколовский в эксперименте на грызунах отчетливо показали способность эктоцервикса дифференцироваться в многослойный плоский эпителий под влиянием эстрогенов и в цилиндрический — под влиянием андрогенов. Созданная ими модель позволила управлять с помощью гормонов подвижным эпителием влагалища грызунов. Выдвинутое положение подкреплялось данными и о так называемых врожденных эрозиях ШМ, зависимость которых от гормонального статуса чрезвычайно отчетлива.

В 90-х годах XX века опубликованы данные исследований, подтверждающие роль абсолютной или относительной гиперэстрогении в генезе лейкоплакии ШМ. Показаны повышение гонадотропной функции гипофиза, нарушение метаболизма эстрогенов с преобладанием содержания эстрадиола, изменения в соотношении дезоксигенированных и оксигенированных форм 17-кетостероидов в сторону увеличения содержания последних. Отмечено прогрессирование степени неоплазии ШМ на фоне гиперэстрогемии. В других исследованиях было показано, что гиперэстрогения содействует развитию РШМ, а прогестины блокируют фазу инициации опухоли [6].

Основным звеном, играющим исключительно важную роль в развитии неопластических процессов в так называемых эстрогеночувствительных тканях, в том числе в эпителии ШМ, являются эстрогены. Эстрадиол — один из наиболее активных женских половых гормонов обладает высоким сродством к эстрогеновым рецепторам и, взаимодействуя с ними, оказывает существенное влияние на метаболическую и пролиферативную активность клеток эпителия ШМ.

Так, пусковым механизмом в возникновении патологии ШМ при СД является аутоиммунное поражение яичников с образованием аутоантител к их ткани (Григорян О. Р., Мешкова И. П., 2001). Закономерно уменьшается содержание эстрадиола, что приводит к снижению импульсной секреции гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ) гипоталамусом и соответственно секреции лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов (ЛГ и ФСГ) гипофизом. При этом влияние ГнРГ на ФСГ является менее выраженным, чем на ЛГ. В сложившихся условиях чувствительность яичников к ФСГ снижается, обуславливая вторичное уменьшение высвобождения ЛГ, гипоестрогению и ановуляцию. При этом клетки гранулезы яичников в условиях частого экзогенного введения инсулина и нередко его передозировки усиленно секретируют и высвобождают ингибин, подавляющий секрецию ФСГ и увеличивающий соотношение ЛГ/ФСГ. А на фоне имеющейся инсулинрезистентности все вышеперечисленное приводит к возникновению вторичных поликистозных яичников.

Необходимо отметить, что яичники, кроме специфических рецепторов к гонадотропинам, имеют и рецепторы к инсулину, действие которого через инсулиноподобные факторы роста усиливает ЛГ-зависимый синтез андрогенов и снижает выработку тестостерон-эстрогенсвязывающего глобулина. При этом повышается уровень свободного тестостерона в крови, а развивающаяся резистентность к инсулину самостоятельно стимулирует превращение эстрогенов в андрогены, приводя к еще более выраженной гипоестрогении и гиперандрогении (Стекольников О. Д., Григорян О. Р., 1998). Кроме того, плохо контролируемый СД часто сопровождается повышением уровня контринсулярных гормонов, таких как кортизол, соматотропный гормон, АКТГ, стимулируя функцию надпочечников и проявления гиперкортицизма (Балаболкин М. И. и соавт., 2002).

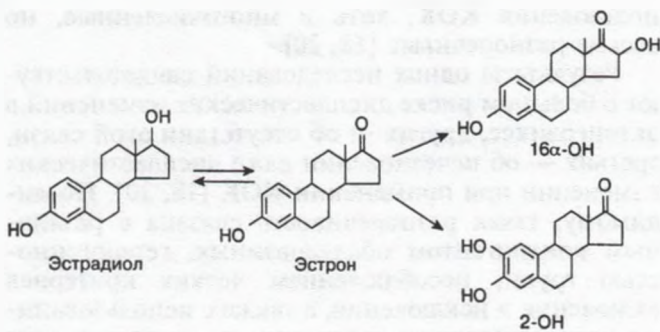


Рис. 1. Основные пути конверсии эстрадиола.

Ферментативная система цитохромов Р-450 обеспечивает конверсию эстрадиола в 2 основных метаболита: 16α-гидроксистерон (16α-ОН) и 2-гидроксистерон (2-ОН) (рис. 1). Первый из них относится к категории агрессивных гормонов, вызывающих длительный эффект (есть данные, что 16α-ОН способен образовывать ковалентные связи с рецептором, т. е. необратимо взаимодействовать с ним).

Второй метаболит, 2-ОН, обладая умеренными функциями, нормализует клеточный рост. Давно отмечено, что тканевые изменения в цервикальном канале, вызванные ВПЧ, локализованы главным образом в эстрогенчувствительных зонах. Более того, установлено, что там, где наблюдается активная экспрессия белков ВПЧ, имеет место высокий уровень синтеза 16α-ОН, сравнимый с таковым в раковых клетках молочной железы. При этом следует отметить, что в норме эпителиальные клетки ШМ неспособны обеспечивать превращение эстрадиола в 16α-ОН.

Таким образом, активная репродукция ВПЧ индуцирует образование агрессивного метаболита в инфицированных клетках. Инфицированные кератиноциты человека проявляют пролиферативную активность *in vitro*, но при этом не имеют опухолевого фенотипа при микроскопическом исследовании. Добавление в культуральную среду экзогенного 16α-ОН превращает клетки в типично раковые. На основании этого становится понятным, что инфицирование эпителиальных клеток ВПЧ — необходимое, но недостаточное условие для ракового перерождения. Для формирования необратимой неоплазии необходимы следующие условия: 1) активная экспрессия генов Е6 и Е7 вируса; 2) индукция метаболических механизмов конверсии эстрадиола в 16α-ОН; 3) индукция множественных повреждений хромосомной ДНК в инфицированной клетке, которая и завершает процесс перерождения.

Ключевая роль 16α-ОН в раковом перерождении клеток, инфицированных ВПЧ, подтвер-

ждается прямыми исследованиями и на клетках эпителия ШМ и цервикальной карциномы. По некоторым данным [22] один из основных механизмов малигнизации клеток, инфицированных ВПЧ, заключается в том, что вирус модифицирует клеточный метаболизм таким образом, что клетка приобретает способность превращать эстрадиол преимущественно в 16α-ОН, который и является прямым активатором экспрессии гена Е7, ответственного за опухолевую трансформацию клеток. Таким образом, формируется порочный круг, при котором вирус (через образование агрессивной формы эстрадиола) создает благоприятные условия для развития опухоли, стимулируя синтез онкобелка Е7. Последний в свою очередь, с одной стороны, активирует механизмы патологической пролиферации клеток, а с другой — блокирует механизмы развития иммунологической защиты (рис. 2) [2, 11, 19].

Кроме того, при длительной эстрогенной депривации эстрогеновые рецепторы изменяются качественно, становясь более чувствительными к эстрогенам и в то же время обеспечивая селективную активацию определенных генов, что подтверждает гипотезу о так называемой нарушенной рецепторной чувствительности в органах-мишенях у женщин с эндокринопатиями и, в частности, с СД (Григорян О. Р., Анциферов М. Б., 2004).

Большинство исследователей сходятся во мнении, что опухолевая трансформация (инициация) происходит под влиянием прямых канцерогенных воздействий, в то время как гормоны могут вызывать активацию опухолевого роста [22]. Исходя из вышеперечисленного, некоторые исследователи выделяют два типа гормонального канцерогенеза: проторный и генотоксический.

Первый из них является в определенном смысле "естественным" и реализуется в случае избыточной гормональной стимуляции на базе физиологических (нередко мутагенных) эффектов гормонов.



Рис. 2. "Порочный круг" образования опухолевого роста.

При генотоксическом варианте гормоны или продукты их метаболизма ведут себя как истинные канцерогены.

По современным представлениям, превращение эстрогенов в катехолэстрогены и последующие метаболиты в ходе свободнорадикальных реакций является основой для реализации ДНК-повреждающих гормональных эффектов. Риск перехода промоторного варианта в генотоксический повышается при наложении усиленного гормонального сигнала на влияние некоторых факторов внешней среды (например, табачного дыма).

По мнению исследователей, изучающих гиперпластические процессы гормонально-зависимых органов женской репродуктивной системы, однотипность преморбидного фона у пациенток с различными сочетаниями доброкачественных заболеваний женских половых органов предполагает сходство патогенетических механизмов их развития. Этим, вероятно, и можно объяснить нередкое последовательное выявление указанных патологических состояний в течение жизни женщины.

И. И. Фролова и И. И. Бабиченко (2004) выявили сочетание клинических проявлений гиперэстрогении с морфологическими изменениями экзоцервикса при дискератозе и CIN. Авторы пришли к выводу, что в группу риска возникновения лейкоплакии ШМ и CIN следует включать пациенток с гинекологической патологией, характеризующейся гиперэстрогенией (миома матки, эндометриоз матки, рецидивирующие гиперпластические процессы эндометрия) [15, 16].

Проведенные авторами [15, 16] иммуногистохимические исследования показали, что в неизменном эпителии ШМ имеются рецепторы к эстрогенам, которые локализуются в ядрах базального и парабазального клеточных слоев. Известно, что клетки этих слоев экзоцервикса обладают митотической активностью, которая увеличивается по мере повышения уровня эстрогенов в крови. При дискератозах ШМ отмечается резкое увеличение количества клеток с рецепторами к эстрогенам и выраженная экспрессия последних в ядрах клеток, сочетающаяся с гиперплазией клеток парабазального слоя и явлениями акантоза с формированием стромальных сосочковых структур. Учитывая тот факт, что для внедрения ВПЧ нужны именно активно пролиферирующие клетки парабазального эпителиального слоя, количество которых резко увеличивается на фоне гиперэстрогении, данное патологическое состояние следует рассматривать как один из факторов, способствующих формированию неопластических поражений шейки матки [17, 18, 20].

Необходимо отметить, что на современном этапе для лечения дисфункциональных нарушений в женской репродуктивной системе зачастую используют гормональные препараты (комбинированные оральные контрацептивы — КОК, препараты для заместительной гормональной терапии). Гормональные контрацептивы оказывают влияние на различные звенья репродуктивной системы, в том числе и на ШМ. Однако исследования, посвященные изучению состояния ШМ в процессе ис-

пользования КОК, хоть и многочисленные, но весьма разноречивые [18, 20].

Результаты одних исследований свидетельствуют о большом риске диспластических изменений в экзоцервиксе, других — об отсутствии этой связи, третьих — об исчезновении даже диспластических изменений при применении КОК [18, 20]. По-видимому, такая разноречивость связана с различным контингентом обследованных, гетерогенностью групп, несоблюдением четких критериев включения и исключения, а также с использованием исследователями различных по составу и дозе экзогенно вводимых половых стероидов.

Наряду с многочисленными сторонниками концепции системной гиперэстрогении имеются также сторонники концепции локальной, или органной, гиперэстрогении. Группой ученых во главе с Г. А. Савицким в 2001—2003 гг. обследовано 600 пациенток, оперированных по поводу миомы матки. Сопоставляли содержание половых стероидов в крови из локтевой и маточных вен. У обследованных концентрация основных половых стероидов в общем кровотоке была близка к норме, при том что уровень эстрадиола и прогестерона в маточных венах превышал норму в 2—3 раза. Кроме того, несколько раз определяли содержание эстрадиола и прогестерона в крови из трубно-маточных артериол. Содержание половых гормонов в этих порциях крови было выше в 2—8 раз, чем в крови из локтевой вены. С точки зрения R. Hunter (2004) обнаруженные различия в концентрации половых стероидов в разных сосудистых контурах и являются доказательством существования механизма противоточного "переноса" гормонов из яичниковых вен в артериальные сосудистые контуры яичника и маточной трубы, что обеспечивает поступление высоких концентраций гормонов к определенным областям внутренних половых органов [21].

Таким образом, многолетние клинические исследования и экспериментальные данные позволяют предположить, что в организме женщины существует относительно независимая субовариальная система регуляции трубно-маточного, в частности гормонального, гомеостаза, связанная с аномалиями концентрационно-временных параметров специфической гормональной регуляции [24—26]. По мнению J. Liehr (2004), источником качественного изменения в продукции эстрогенов, включая образование катехолэстрогенов, могут быть процессы локального и/или внутритканевого метаболизма [12, 13, 21]. А нарушения гормончувствительности могут выражаться как сдвигами в числе рецепторных молекул, так и изменениями их пространственной конфигурации, а также особенностями сопряжения со значительным числом пострецепторных механизмов [23].

На современном этапе исследование роли эндокринных факторов в механизмах диспластических процессов ШМ является перспективным. К сожалению, ни в отечественной, ни в зарубежной литературе практически не встречаются исследования, посвященные изучению развития патологии ШМ у женщин с заболеваниями желез внутренней секреции.

В связи с изложенным и учитывая накопленный фактический материал, данное направление, на наш взгляд, представляет огромный научный интерес.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бауэр Г. Цветной атлас по кольпоскопии: Пер. с нем. / Под ред. С. И. Роговской. — М., 2006.
2. Бебнева Т. Н., Прилепская В. Н. // Consilium Medicum. Гинекология. — Т. 1, № 3.
3. Берштейн Л. М. Гормональный канцерогенез. — СПб., 2000.
4. Киселев В. И., Ашрафян Л. А., Бударина С. О. и др. // Consilium Medicum. Гинекология. — 2004. — Т. 6, № 4.
5. Кондратьева Е. А. // Consilium Medicum. Гинекология. — 2003. — Т. 5, № 4.
6. Коханевич Е. В., Ганина К. П., Суменко В. В. Кольпоцервикоскопия. Атлас. — Киев, 1997. — С. 49.
7. Межевитинова Е. А. Репродуктивное здоровье и контрацепция у женщин с сахарным диабетом 1-го типа: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2006.
8. Прилепская В. Н. Заболевания шейки матки. Клинические лекции. — М., 1997.
9. Прилепская В. Н. Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы. Клинические лекции. — М., 2000.
10. Прилепская В. Н., Рудакова Е. Б., Кононов А. В. Эктопии и эрозии шейки матки. — М., 2002.
11. Русакевич П. С. Фоновые и предраковые заболевания шейки матки. — Минск, 1998.

12. Савицкий Г. А. // Вopr. онкол. — 1991. — № 2. — С. 164—169.
13. Савицкий Г. А., Савицкий А. Г. Миома матки (проблемы патогенеза и патогенетической терапии). — СПб., 2000.
14. Стрижак А. Н., Давыдов А. И., Белоцерковцева Л. Д. Клиническая кольпоскопия. — М., 2002.
15. Фролова И. И. Клинико-морфологические исследования дискератоза и неопластических изменений эктоцервикса при сопутствующей гинекологической патологии: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 2002.
16. Фролова И. И. // Вopr. акуш., гин. и перинатол. — 2003. — Т. 2, № 1. — С. 72—86.
17. Anttila T. et al. // J. A. M. A. — 2001. — Vol. 285, N 1. — P. 47—51.
18. Bernard C., Mougin C., Madoz L. et al. // Int. J. Cancer. — 1992. — Vol. 52. — P. 731—735.
19. Brinton L. A., Herrero R., Reeves W. S. et al. // Gynecol. Oncol. — 1993. — Vol. 51, N 3. — P. 301—306.
20. Castellsague X. et al. // N. Engl. J. Med. — 2002. — Vol. 346, N 15. — P. 1105—1112.
21. Hunter R., Cook B., Peyser K. // Eur. J. Obstet. Gynecol. — 1983. — Vol. 14, N 4. — P. 225—232.
22. Israels L., Israels E. // The Oncologist. — 1999. — Vol. 4, N 4. — P. 332—339.
23. Jeng M.-H., Shupnic M. A., Bender T. P., Santen R. J. // Endocrinology. — 1998. — Vol. 139. — P. 4164—4174.
24. Liehr J. G. // Polycycl. Arom Compounds. — 1994. — Vol. 6. — P. 229—239.
25. Walboomers J. M. M., Jacobs M. V., Manos M. M. et al. // J. Pathol. — 1999. — Vol. 189. — P. 12—19.
26. Zur Hausen H. // Lancet. — 1994. — Vol. 8903. — P. 955—957.

Поступила 12.08.06

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2007

УДК 615.357:577.175.322].012.6

А. Г. Габибов¹, Н. А. Пономаренко¹, И. И. Воробьев¹, Д. И. Баирамашвили¹, В. Д. Кнорре¹,
А. М. Шустер², В. А. Мартыанов², И. К. Крылов⁴, В. А. Бурмистров⁴, И. И. Дедов³,
А. И. Мирошников¹

ПЕРСПЕКТИВЫ СОЗДАНИЯ ОТЕЧЕСТВЕННЫХ ГЕННО-ИНЖЕНЕРНЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ МЕДИЦИНЫ. РАСТАН — ПЕРВЫЙ ОТЕЧЕСТВЕННЫЙ РЕКОМБИНАНТНЫЙ ГОРМОН РОСТА ЧЕЛОВЕКА

¹Институт биоорганической химии им. академиков М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН, Москва,
²ЗАО "Мастерклон", ³ГУ Эндокринологический научный центр РАМН, ⁴ООО "Фармстандарт"

Развитие современной фармакологии невозможно представить без использования методов генетической инженерии (технологии рекомбинантных ДНК). Успехи медицины все более базируются на активном применении белковых препаратов, полученных с помощью технологии переноса наследственной информации (генов) из одного организма в другой.

Появление возможности экспрессировать чужеродные гены в клетках различных организмов (как эукариот, так и прокариот) стало одним из революционных событий в науке последних двух десятилетий XX столетия и заложило основы современной биотехнологии. Получение новых лекарств на основе рекомбинантных белков по своей значимости для практического здравоохранения можно сравнить с успехами Дженнера и Пастера в области вакцинации и с открытием в середине XX века эры антибиотиков. Гетерологическая экспрессия белков наряду с расшифровкой генома человека сделала принципиально возможным создание основ для "компенсирующей", или "ингибирующей", терапии белками, закодированными в геноме и произ-

веденными в необходимых количествах другими клетками-хозяевами. Символично, что первые практические успехи, достигнутые с помощью технологий рекомбинантных ДНК, относятся к области молекулярной эндокринологии. В 80-е годы прошлого столетия компании "Genentech" первой удалось получить генно-инженерный инсулин человека в *Escherichia coli* [6]. К концу первой декады XXI века рынок генно-инженерных препаратов может достичь десятков миллиардов долларов США [14]. Инсулин занимает одно из лидирующих положений в этом секторе (около 15% рынка), уступая лишь эритропоэтину (26% рынка). Вместе с тем рекомбинантные цитокины, колониестимулирующие факторы и рекомбинантные антитела становятся также незаменимыми в практике врача, и уровни их продаж достигают миллиардных отметок [14] (табл. 1).

Тем не менее на пути создания рекомбинантных белковых лекарственных средств есть еще много трудностей как фундаментального, так и организационного характера. Общая стратегия развития современной молекулярной биологии, биохимии,