

В. Н. Бабичев¹, Е. И. Марова¹, Т. А. Федотчева², Н. Л. Шимановский²**РЕЦЕПТОРЫ ЭСТРОГЕНОВ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ
ГОРМОНОЗАВИСИМЫХ ОПУХОЛЕЙ**¹ФГУ Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАН И РАМН И. И. Дедов) Росмедтехнологий;²кафедра молекулярной фармакологии и радиобиологии (зав. — доктор мед. наук, профессор, чл.-корр. РАМН Н. Л. Шимановский) Российского государственного медицинского университета, Москва

В статье представлены современные данные литературы об этиологии опухолевых заболеваний, в частности показана роль гормонов, а именно эстрогенов и их рецепторов, в механизме возникновения этих патологий. Продemonстрировано, что каждая опухоль имеет свой рецепторный статус и по-разному отвечает на тот или иной вид терапии. Степень эффективности лечения и его прогноз можно определить, если правильно оценить рецепторный состав пораженного органа. Обобщены данные литературы, в том числе и результаты собственных исследований авторов, объясняющие селективное действие агонистов и антагонистов эстрадиоловых рецепторов в различных тканях. Описаны разновидности мРНК, потенциально кодирующие синтез разных подтипов рецепторов эстрогена (ЭР) — ЭР-α и ЭР-β, которые кодируются разными генами, находящимися в разных хромосомах. Детально описаны аденомы гипофиза как гормонозависимые образования. Приведены собственные данные по концентрации ядерных рецепторов эстрогенов в различных видах аденом.

Ключевые слова: аденома гипофиза, рецепторы эстрогенов, гормонозависимые опухоли, диагностика, лечение.

V. N. Babichev¹, Ye. I. Marova¹, T. A. Fedotcheva², N. L. Shimanovsky²**ESTROGEN RECEPTORS IN THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF HORMONE-DEPENDENT TUMORS**¹Endocrinology Research Center, Russian Agency for Medical Technologies; ²Department of Molecular Pharmacology and Radiobiology, Russian State Medical University, Moscow

The paper presents the current data available on the etiology of tumor diseases, among other things, shows the role of hormones, namely: estrogens and their receptors, in the mechanism responsible for the occurrence of these diseases. Each tumor was shown to have its receptor status and to be unresponsive to this or that therapy differently. The efficiency of treatment and its prognosis may be determined if the receptor composition of an involved organ is estimated correctly. The authors summarize the data available in the literature, as well as the results of their own investigations explaining the selective effect of estradiol receptor agonists and antagonists in various tissues. The mRNA varieties that potentially encoding for the synthesis of different subtypes of estrogen receptors (ER) — ER-α and ERβ, which are also coded by various genes located in different chromosomes.

Pituitary adenomas as hormone-dependent masses are described in detail. The authors' data on the concentration of nuclear estrogen receptors in different types of adenomas are given.

Key words: pituitary adenoma, estrogen receptors, hormone-dependent tumors, diagnosis, treatment.

Этиология большинства опухолевых заболеваний остается до конца не изученной, однако есть все основания считать, что многие из них являются гормонозависимыми образованиями [1—3]. В последние годы стал очевидным тот факт, что стандартизовать схемы лечения опухолевых заболеваний практически невозможно. Это связано с тем, что каждая опухоль имеет свой рецепторный статус, индивидуальный генетический профиль и по-разному отвечает на тот или иной вид терапии. Гормональная терапия опухолей имеет важное значение, особенно для такого рода новообразований, и является, как правило, второй линией терапии рака молочной железы (РМЖ). В зависимости от возраста пациента (репродуктивный или менопаузальный период) в составе гормонотерапии РМЖ могут использоваться различные сочетания препаратов, в которых в качестве гормональных средств могут быть антиэстрогены, прогестины и андрогены [10, 18].

Как известно, гормональная терапия опухолей является наиболее эффективной и наименее токсичной из применяющихся в настоящее время методов лечения. Степень эффективности терапии и прогноз лечения можно оценить, определив рецепторный статус опухоли. Наибольшее значение имеет определение уровня рецепторов эстрогенов (ЭР) как наиболее важных в организме митогенов.

Существуют значительные различия между подтипами ЭР, заключающиеся в выраженности аффинитета к лигандам и распределении в тканях. Это объясняет селективное действие агонистов и антагонистов ЭР в различных тканях. Открыты и разновидности мРНК, потенциально кодирующие синтез разных подтипов ЭР, однако биологическая значимость этих возможных подтипов пока достаточно не изучена.

Строение рецепторов эстрогенов

ЭР являются транскрипционными факторами, которые в ядре связываются либо непосредственно с мишенью — ДНК-последовательностью, либо с различными ядерными белками — коактиваторами и корепрессорами.

Еще в 1971 г. было показано, что наличие ЭР в тканях, например РМЖ, определяет эффективность гормональной терапии [15]. Рост ЭР-положительных опухолей может подавляться на 70% и более при использовании в лечении антиэстрогенов, гестагенов или ингибиторов ароматазы [22]. До 1996 г. считалось, что существует только одна форма ЭР—ЭР-α. Однако в дальнейшем бы-

Сведения об авторах

Бабичев Василий Николаевич, доктор биол. наук, профессор, руководитель отдела фундаментальных исследований Института репродуктивной эндокринологии.

Марова Евгения Ивановна, доктор мед. наук, профессор, гл. научный сотрудник.

Федотчева Татьяна Александровна, канд. мед. наук, ст. научный сотрудник.

Для контактов:

Шимановский Николай Львович

Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

shiman@rsmu.ru

до показано наличие β -изоформы, отличающейся от ЭР- α по лигандсвязывающей активности и функциональной активности, первичной и вторичной структуре [8]. Затем появилось много работ, посвященных изучению функций этих ЭР-изоформ и их модифицированных вариантов, но до сих пор они не определены точно, так как очень трудно разграничить функции, которые выполняют рецепторы как транскрипционные факторы сами по себе, и функции, выполняемые ими за счет взаимосвязанных с ними ростовых факторов и корегуляторных белков [11]. Известно, что ЭР- α и ЭР- β кодируются разными генами, находящимися в разных хромосомах [17].

Наибольшая экспрессия ЭР- β обнаружена в простате [16], в тканях нормальной молочной железы и в опухолях молочной железы, где ЭР- β коэкспрессируется с ЭР- α .

Огромный интерес представляет роль ЭР- β при нормальном росте и при опухолевой трансформации клеток в указанных органах, так как некоторые данные указывают на существование связи между наличием того или иного вида рецептора и пролиферационным статусом ткани. Так, например, показано, что при делеции гена ЭР- β у мышей развивается гиперплазия эпителия простаты [23]. Кроме того, показано, что ЭР- β обнаруживается в тканях нормальной молочной железы гораздо чаще, чем ЭР- α .

До последнего времени считалось, что ЭР- α ответствен за пролиферацию при связывании с эстрадиолом, но другие сведения указывают на то, что ЭР- α супрессируется эстрадиолом по общепринятому механизму. Подтверждают это и данные о том, что во время беременности экспрессия ЭР- α снижается, а экспрессия ЭР- β повышается. Таким образом, имеются противоречивые данные различных исследований, и функциональная активность изоформ рецепторов так и остается неизвестной.

ЭР в аденомах гипофиза

Особый интерес представляют аденомы гипофиза как гормонозависимые заболевания [12]. Гормонально-активные аденомы гипофиза включают в себя соматотропиномы, пролактиномы, кортикотропиномы, тиреотропиномы. Соматотропиномы и пролактиномы являются наиболее часто встречаемыми аденомами, тогда как кортикотропиномы и тиреотропиномы составляют 3–7% от общего количества аденом гипофиза. Для их лечения разработаны высокоэффективные препараты, главным образом агонисты дофамина, аналоги соматостатина.

Половые гормоны и в особенности эстрогены являются наиболее значимым экзогенным фактором, стимулирующим рост этих опухолей, а также эндогенными регуляторами продукции пролактина и гонадотропных гормонов. Это подтверждается как экспериментальными, так и клиническими данными. Так, показано, что длительный прием эстрогенов в высоких дозах может вызвать развитие пролактинсекретирующих аденом [19].

Однако точный механизм влияния эстрогенов на формирование опухолей гипофиза остается неясным.

С целью выявления наиболее чувствительных к действию эстрогенов опухолей гипофиза был проведен анализ концентрации ядерных рецепторов эстрогенов в различных видах аденом: пролактиноме, менингиоме, астроцитоме, невриноме, секрете эпэндимомы, соматотропиноме. Показано, что наибольшая концентрация ядерных рецепторов эстрогенов в пролактиноме ($179,7 \pm 25,7$ фмоль/мг ДНК) [1]. Следовательно, наибольшее влияние, опосредованное через ядерные рецепторы, эстрогены оказывают на формирование пролактином.

Тканеспецифичность экспрессии ЭР подтверждается и в других работах. Так, при исследовании 71 образца аденом гипофиза были выявлены различия в профиле экспрессии изоформ ЭР в зависимости от вида аденомы:

все пролактиномы ($n = 14$) содержали ЭР- α , только 5 из них содержали β -изоформу [3]. Гонадотропиномы, наоборот, чаще содержат β -изоформу, чем α -изоформу. Очень часто в аденомах обнаруживаются модифицированные варианты ЭР-изоформ, имеющие отличную от ЭР- α и ЭР- β транскрипционную активность [6]. Открытым остается вопрос о роли обеих изоформ в развитии пролактином. По-видимому, ЭР ответственны за выработку пролактина. В исследовании S. Asa и соавт. [5] показано, что ЭР- α стимулирует секрецию пролактина. Однако в работе N. Gittoes и соавт. [10] продемонстрировано, что ЭР- β также присутствует как в нормальных клетках гипофиза, так и в клетках аденом гипофиза, причем в гормонотрофных опухолях экспрессия ЭР- β гораздо ниже, чем в нормальных клетках гипофиза, и практически не выявляется иммуногистохимическими методами, что указывает также на роль ЭР- β в секреции гормонов. Таким образом, можно заключить, что экспрессия ЭР-изоформ тканеспецифична, различным видам опухоли присущи различные их соотношения, изменяется при злокачественной трансформации гормоночувствительной клетки, изоформы имеют разные функции, уровень их экспрессии может служить критерием оценки стадии и формы заболевания, а также критерием чувствительности к гормональной терапии.

Все вышеизложенное касается главным образом изучения роли ЭР в развитии пролактином. Что же касается причастности половых гормонов и их рецепторов к развитию других видов опухолей гипофиза, то прямых данных в литературе обнаружить нам не удалось. Однако можно допустить их причастность через медиаторную систему, т. е. предположить, что начальным звеном в онкогенезе аденом гипофиза является нарушение гипоталамической регуляции, приводящей к постоянной компенсаторной гиперсекреции релизинг-гормонов или нейромедиаторов типа дофамина и гиперплазии клеток аденогипофиза с последующим образованием опухоли. Уже обнаружены опухолевый трансформированный ген гипофиза в пролактиномах человека и его связь с дофаминергическим контролем лактотрофов, показана его связь с гипофизарным дофаминовым рецептором D-2R [6].

ЭР в тканях молочной железы

Как было сказано выше, определение уровня ЭР в аденомах гипофиза важно для изучения механизмов их формирования и поиска возможных новых способов лечения. Определение уровня ЭР в тканях молочной железы — одна из наиболее значимых диагностических и прогностических мер. Наличие ЭР- α в молочной железе считается индикатором того, что гормональная терапия будет эффективна и что терапия тамоксифеном, например, будет успешной [4].

Как правило, 2/3 опухолей молочной железы имеют ЭР, а 1/3 являются ЭР-отрицательными. Однако эта 1/3 часть ЭР- α -отрицательных опухолей также эффективно лечится тамоксифеном. Объяснение этому следующее: 1) ЭР- α содержащие клетки продуцируют факторы роста, которые в свою очередь вызывают пролиферацию окружающих опухолевых клеток; тамоксифен ингибирует продукцию факторов роста и, следовательно, тормозит рост опухоли; 2) экспрессия ЭР- α снижается, когда клетка вступает в клеточный цикл, и тамоксифен воздействует на них в фазе G0; 3) тамоксифен способен предотвращать метастазирование за счет снижения синтеза протеаз, необходимых для инвазии, регулируемых эстрогенами [20].

Что касается ЭР- β , то в тканях нормальной молочной железы его функция достаточно ясна, но не определена при РМЖ. Есть предположение, что эта изоформа ответственна за начало неопластической трансформации в

молочной железе, так как ее экспрессия индуцируется в эпителиальных клетках молочной железы при их раковом перерождении под воздействием, например, химических канцерогенов в экспериментах на животных [13]. На это указывают и те факты, что при наличии ЭР- β у пациентов наблюдается лучшая выживаемость [14], и в целом наличие ЭР- β характеризует более ранние стадии заболевания [9].

Еще одна функция ЭР- β связана, как предполагалось, с его ролью устойчивости к лечению тамоксифеном, так как в исследованиях Т. Норр и соавт. [14] показано, что при развитии резистентности к тамоксифену увеличивается экспрессия ЭР- β . Затем было продемонстрировано, что, наоборот, при низкой экспрессии ЭР- β наблюдается устойчивость к тамоксифену [12]. Однако в более поздних исследованиях [24] *in vitro* показано, что резистентность к тамоксифену связана не с изменением экспрессии ЭР, а скорее с гиперэкспрессией целого ряда рецепторных белков — рецепторов тирозинкиназ, HER-2, EGFR и IGFR [25].

Кроме того, функциональная роль ЭР- β различна в случае, когда он экспрессирован самостоятельно, и в случае, когда он коэкспрессирован с ЭР- α . Так, в биоптатах РМЖ, содержащих только ЭР- β , находилось и значительно большее количество маркера пролиферации Ki-67, тогда как клетки ЭР- α -содержащих биоптатов были более дифференцированы и не пролиферировали [21].

Предполагается, что главная роль ЭР- β заключается в том, что он действует как естественный антагонист ЭР- α , и путем увеличения его экспрессии можно снизить экспрессию ЭР- α . Согласно предположениям [23], лечение селективными антагонистами ЭР- α и одновременно агонистами ЭР- β может дать интересные результаты.

Таким образом, оценка рецепторного статуса опухоли является одним из важнейших критериев оценки фенотипа опухоли. И в последнее время более пристальное внимание уделяется именно изучению роли ЭР- β и его модифицированных вариантов как прогностического фактора.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабичев В. Н., Марова Е. И., Кузнецова Т. А. и др. // Пробл. эндокринолог. — 2007. — Т. 53, № 1. — С. 42–46.
2. Кадашев Б. А. Аденомы гипофиза. Клиника, диагностика, лечение. — М., 2007.

3. Федотчева Т. А., Шимановский Н. Л., Лапшина А. М., Бабичев В. Н. // XV Российский конгресс "Человек и лекарство": Тезисы докладов. — М., 2008. — С. 718.
4. Allegra J. C., Lippman V. E., Thompson E. B. et al. // Eur. J. Cancer. — 1980. — Vol. 16, N 3. — P. 323–331.
5. Asa S. L., Kelly M. L., Grandy D. K., Low M. // Endocrinology. — 1999. — Vol. 140. — P. 5348–5355.
6. Carolina Cristina, Graceila S. Diaz-Torda, Rodolfo G. Goya et al. // Mol. Cancer. — 2007. — Vol. 6, N 4. — P. 1–10.
7. Chaidarum S. S., Swearingen B., Alexander J. M. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83, N 9. — P. 3308–3315.
8. Childs G. V., Iruthayanathan M., Akter N., Johnson B. W. // Mol. Cell. Endocrinol. — 2006. — Vol. 9.247, N 1–2. — P. 60–63.
9. Garas A. // Clin. Endocrinol. (Oxford). — 2006. — Vol. 65, N 5. — P. 638–642.
10. Ginsburg E., Vonderhaar B. K. // Mol. Cell. Endocrinol. — 2007.
11. Gittoes N. J., McCabe C. J., Sheppard M. C., Franclyn J. A. // Pituitary. — 1999. — Vol. 1. — P. 99–104.
12. Hardin C., Pommier R., Calhoun K. et al. // Wld J. Surg. — 2007. — Vol. 31, N 5. — P. 1041–1046.
13. Heaney A. P., Fernando M., Melmed S. // J. Clin. Invest. — 2002. — Vol. 109. — P. 277–283.
14. Hopp T. A., Weiss H. L., Parra I. S. et al. // Clin. Cancer Res. — 2004. — Vol. 10, N 22. — P. 7490–7499.
15. Jensen E. V., Numata M., Blecher P. I. // Biochem. Soc. Symp. — 1971. — Vol. 32. — P. 133–159.
16. Kuiper G. G., Enmark E., Peltö-Huikko M. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1996. — Vol. 93. — P. 5925–5930.
17. Matthews J., Gutafsson J. A. // Mol. Interv. — 2003. — Vol. 3, N 5. — P. 281–292.
18. Nahleh Z. // Future Oncol. — 2008. — Vol. 4, N 1. — P. 15–21.
19. Orrego J. J., Bair J. // Endocr. Pract. — 2006. — Vol. 12, N 2. — P. 174–178.
20. Roger P., Sahla M. E., Makela S. et al. // Cancer Res. — 2001. — Vol. 61, N 6. — P. 2537–2541.
21. Rugo H. S. // Ann. Oncol. — 2008. — Vol. 19, N 1. — P. 16–27.
22. Saji S., Hirose M., Toi M. // Cancer Chemother. Pharmacol. — 2005. — Vol. 56. — Suppl. 1. — P. 21–26.
23. Scott D. J., Parkes A. T., Ponchel F. et al. // Int. J. Oncol. — 2007. — Vol. 31, N 3. — P. 557–565.
24. Sengupta S., Jordan V. C. // Adv. Exp. Med. Biol. — 2008. — Vol. 630. — P. 206–219.
25. Xu R. K., Wu X. M., Di A. K. // Biol. Signals Recept. — 2000. — Vol. 9, N 1. — P. 1–20.

Поступила 19.12.08

© А. Н. ШАНДИН, В. А. ПЕТЕРКОВА, 2009

УДК 616-053.6:572.512.1]-02-07-08

А. Н. Шандин, В. А. Петеркова

КЛАССИФИКАЦИЯ, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ИДИОПАТИЧЕСКОЙ НИЗКОРОСЛОСТИ

НИИ детской эндокринологии (дир. — проф. В. А. Петеркова) ФГУ Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАН и РАМН И. И. Дедов), Москва

Идиопатическая низкорослость — низкорослость, при которой исключены все возможные причины. Проблема диагностики и лечения идиопатической низкорослости является предметом постоянных споров и дискуссий. В последнее время с расширением показаний к терапии гормоном роста при состояниях, не сопровождающихся СТГ-дефицитом, остро встал вопрос и о его применении при идиопатической низкорослости. К настоящему времени в мире накоплено много данных об эффективности и безопасности лечения гормоном роста детей с идиопатической низкорослостью. В 2008 г. был опубликован Международный консенсус по диагностике и тактике ведения пациентов с идиопатической низкорослостью, созданный в результате совместной работы трех научных обществ: Общества по изучению гормона роста, Общества педиатров-эндокринологов им. Лоусона Вилкинса (США) и Европейского общества педиатров-эндокринологов. Основные положения данного документа легли в основу данной статьи.

Ключевые слова: рост, идиопатическая низкорослость, терапия гормоном роста, конституциональная задержка роста, семейная низкорослость.