

the level of glycemia and resistance to diabetogenic exposures were studied in rats. A relationship between the poststress changes in glycemia and the regime of food intake has been revealed: acute stress on an empty stomach led to hypoglycemia, whereas stress without alimentary deprivation caused hyperglycemia. Pre-stress of fed animals abolished the hypoglycemic effect of stress on an empty stomach and transformed it into a hyperglycemic reaction which could be prevented by obsidan. Stress-induced hy-

poglycemia was realized against the background of reduced sensitivity to glucocorticoids and increased insulin sensitivity, with the concentration of the circulating hormone unchanged. The detected regularities are regarded as the mechanism of diabetes-preventing action of chronic stress upon alloxan challenge. Repeated immobilization stresses in parallel with obsidan injections are characterized by the highest preventive effect.

## ◆ ОБЗОРЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1995

УДК 616.441-006.6-092-07(048.8)

*Е. А. Трошина, Г. А. Герасимов, Г. Ф. Александрова*

### МОЛЕКУЛЯРНО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАМН И. И. Дедов) РАМН, Москва

Рак щитовидной железы составляет 1—1,5% всех злокачественных новообразований [19, 44]. В последние годы отмечается тенденция к росту распространенности этого заболевания. С одной стороны, частота выявления рака щитовидной железы связана с внедрением в практику ряда современных методов обследования больных и с повышенной онкологической настороженностью врачей. С другой стороны, имеются данные о возрастании заболеваемости раком щитовидной железы, связанной с неблагоприятной экологической ситуацией [1—3, 11, 48]. Примером тому является возрастание частоты поражения щитовидной железы у людей, подвергшихся радиационному воздействию после аварии на Чернобыльской АЭС [16]. Имеются данные о том, что в Японии рак щитовидной железы выявляется в 10 раз чаще среди населения, которое подверглось ядерной бомбардировке, чем среди остальных жителей страны [43, 58]. Отмечается, что эффект лучевого воздействия более выражен у детей и подростков, у которых щитовидная железа является более восприимчивой к облучению [5]. К экзогенным факторам риска относится и наружное рентгеновское облучение, проводимое ранее в медицинских целях по поводу различных доброкачественных и неопухольевых заболеваний головы и шеи [6, 7, 16]. На развитие рака щитовидной железы влияют и такие факторы, как уровень потребления йода, пол, возраст, наличие предшествующих заболеваний щитовидной железы [4, 21, 22]. Так, хроническая тяжелая йодная недостаточность приводит к значительной тиреоидной гиперплазии и узлообразованию [5, 13]. Причем в этой ситуации частота возникновения рака щитовидной железы не возрастает, но у больных из регионов с недостатком йода, как правило, выявляется фолликулярный и анапластический рак, тогда как у лиц из регионов с достаточным обеспечением йодом чаще встречается папиллярный рак щитовидной железы, имеющих более благоприятный прогноз [13, 34, 45, 48]. Таким образом, наличие или отсутствие йодного дефицита не влияет на частоту возникнове-

ния рака щитовидной железы, но может определять его гистологический тип. Кроме того, есть данные и о том, что длительная повышенная продукция тиреотропного гормона (ТТГ) в условиях йодного дефицита, влияя на щитовидную железу, может приводить к возникновению анапластического рака и усиливать скорость его инвазии [40, 41]. Показано, что при йодной профилактике наглядно изменяется соотношение между фолликулярным и папиллярным раком в сторону последнего, и частота папиллярного рака становится в 6 раз больше, чем частота фолликулярного рака [5].

Существует мнение, что экзогенные факторы способны в большей или меньшей степени оказывать влияние на щитовидную железу и вызывать в ней ряд молекулярных изменений, приводящих к развитию рака. Целью этого обзора являлось обобщение накопленных к настоящему времени сведений о молекулярных аспектах рака щитовидной железы.

Опухоли из фолликулярных клеток щитовидной железы представляют собой уникальную модель для изучения эпителиальной клеточной трансформации и позволяют исследовать весь широкий спектр неопластического фенотипа: непрогрессирующие макрофолликулярные аденомы, микрофолликулярные аденомы, хорошо дифференцированные фолликулярный и папиллярный рак, анапластический рак и др. [46, 67]. Причем эти новообразования не являются стадиями единого процесса, которые последовательно возникают одна за другой, а могут быть связаны с наличием в тиреоидных фолликулах клеток с высоким ростовым потенциалом, формирующих локально-доминантные очаги, что и является прелюдией к формированию узлов [12, 48, 49]. Подобные локально-доминантные очаги могут иметь папиллярную структуру и оставаться бессимптомными в течение всей жизни человека. Факторы, вызывающие их рост и трансформацию, до конца не выяснены, но есть предположение о том, что это может быть йодный дефицит, радиационное облучение и др. [5, 17, 59]. Спорным до настоящего времени остается

вопрос и о возможности перерождения доброкачественных новообразований щитовидной железы в рак, что подтверждается диаметрально противоположными данными литературы [2, 14, 21, 24, 27, 31].

Формирование рака — многоступенчатый комплексный процесс. Исходя из этого, обсуждение тиреоидного канцерогенеза предполагает ряд вопросов.

1. Какие цитологические изменения играют роль в трансформации нормального тиреоидного эпителия в раковый?

2. Как эти изменения могут быть объяснены для рака с различной морфологической картиной?

3. Какова роль ТТГ и ряда ростовых факторов в тиреоидном канцерогенезе?

4. Что представляют собой онкогены, включенные в тиреоидный канцерогенез, и какова их роль при различных типах рака щитовидной железы?

5. Почему происходит срыв или ослабление супрессорной активности генов-супрессоров роста опухоли?

Мы предприняли попытку суммировать те имеющиеся сведения, которые позволяют в большей или меньшей степени приблизиться к ответам на эти вопросы.

*Факторы, влияющие на ростовую активность тиреоидных клеток.* ТТГ индуцирует рост тиреоидных клеток в концентрации более высокой, нежели это требуется для нормального функционирования щитовидной железы [32, 48]. ТТГ опосредует эту ростовую стимуляцию через аденилатцикласный путь. Синергистами ТТГ в индуцировании роста тиреоидной ткани являются инсулин и инсулиноподобный фактор роста I (ИФР-I). ТТГ оказывает влияние на усиление инсулининдуцированного аутофосфорилирования как инсулиновых, так и ИФР-I-рецепторов тиреоцитов [32, 47]. Помимо аденилатцикласного пути, ТТГ воздействует на фосфорилазный С путь, активируя его. Активация фосфорилазы С приводит к образованию диацилглицерина и инозитол-1,4,5-трифосфата. В свою очередь диацилглицерин активирует протеинкиназу С и инозитолтрифосфат, приводя в конечном итоге к повышению концентрации интрацеллюлярного кальция и клеточной пролиферации [48]. Йодный дефицит усиливает воздействие ТТГ на фосфорилазный путь [30, 32]. Следует отметить, что концентрация ТТГ, необходимая для активации фосфорилазы С, должна быть значительно выше, чем уровень ТТГ, приводящий к активированию аденилатцикласного пути [30]. Этот факт в некоторой мере может объяснить наличие узлового зоба на фоне нормального уровня ТТГ. Предположено, что циклический аденозинмонофосфат (цАМФ) стимулирует диацилглицеринсинтетазу в щитовидной железе, создавая таким образом субстрат для протеинкиназы С и активируя этот путь при нормальной концентрации ТТГ [48].

*Факторы роста, интерлейкины, йодид.* При анализе ткани щитовидной железы, полученной в результате операции у больных с узловым зобом, было выявлено, что в узлах ИФР-I присут-

ствует в больших количествах, чем в окружающей ткани. Содержание ИФР-I в ткани рака щитовидной железы всегда выше, чем в нормальной ткани [59, 60]. Получены данные о том, что эпителиальные клетки аденом щитовидной железы человека содержат и секретируют ИФР-I, и эта аутокринная продукция может играть ключевую роль в возникновении и развитии этих опухолей [60].

Определенную роль в ростовом контроле щитовидной железы играет и эпидермальный фактор роста (ЭФР). Показано, что специфическое связывание этого фактора фракцией цитоплазматических мембран из тиреоидной ткани, окружающей "узлы", в наибольшей степени (67%) наблюдается при недифференцированных раках щитовидной железы [43]. Обнаружены два класса рецепторов ЭФР: с высоким и низким сродством. Число рецепторов первого класса при раке щитовидной железы повышается [9, 61].

Фактор роста фибробластов также участвует в регуляции роста тиреоидной ткани и может оказывать действие через аденилатцикласный путь, увеличивая концентрацию ионизированного кальция в тиреоцитах [18, 48].

Тиреоциты способны вырабатывать цитокины, которые представлены интерлейкином-1 (ИЛ-1), росттрансформирующим фактором  $\beta$  (РТФ- $\beta$ ) и интерлейкином-8 (ИЛ-8). Эти цитокины способны усиливать синергизм тиреоцитов с прочими ростовыми факторами [26].

Обсуждается и роль йодида в регулировании тиреоидного роста. Считается, что йодид через ряд интермедиаторов может снижать уровень аденилатциклазы и внутриклеточного кальция в тиреоидных клетках, снижая тем самым их чувствительность к ТТГ-сигналам [20, 53]. Йодный дефицит, напротив, усугубляет влияние ТТГ на щитовидную железу [8].

Таким образом, в ростовом контроле щитовидной железы принимает участие целый ряд факторов, действие которых может осуществляться по трем путям:

- 1) рецептор — аденилатциклаза — протеинкиназа;
- 2) рецептор — тирозинкиназа;
- 3) рецептор — фосфорилаза С [48].

Возникновение неконтролируемого клеточного роста с множественной трансформацией приводит к малигнизации. К этому может привести повышенный синтез факторов роста и (или) усиление чувствительности их рецепторов [57]. В этой связи наиболее изучены ЭФР и его рецепторы. Так, ЭФР и ЭФР-рецептор определяются иммуногистохимически в раковых тиреоидных опухолях и отсутствуют в нормальной ткани щитовидной железы и в ткани ее доброкачественных новообразований [43].

На основании этого можно предположить, что роль автономной регуляции роста щитовидной железы достаточно значима и может быть определяющей в сочетании с наличием интра-тиреоидного йодного дефицита. Показано, что концентрация стабильного интра-тиреоидного йода различна при разных видах опухолей щитовидной железы и снижается до минимальных значений (50—70 мкг/г) в случаях рака [12, 53].

Существование таких заболеваний, как болезнь Ковдена (гамартомы), 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 раком щитовидной железы папиллярного строения, имеющих семейный анамнез. В случае папиллярного рака определялись антигены HLA Bw62, DR5, B15, B22 [15, 48]. При изучении фолликулярного рака были выявлены антигены DRw6 [15, 48].

### **Онкогены, участвующие в тиреоидном канцерогенезе**

*1. ras.* Как было показано выше, ростовой контроль тиреоидных клеток осуществляется по трем путям. В одном из них основную роль играет тирозинкиназа. При изучении механизмов, посредством которых тирозинкиназа стимулирует специфические внутриклеточные взаимодействия, было установлено, что существуют особые протеины, содержащие SH2-область — *ras*-протоонкогены. Выявлены три группы *ras*-протоонкогенов: H-*ras*, Ki-*ras*, N-*ras* [10, 45, 56], каждая из которых локализована в определенном хромосомном участке. Все три группы данных протоонкогенов могут мутировать [45, 48, 56, 62]. Считается, что только *ras*-мутаций недостаточно для раковой трансформации, и они играют роль только во взаимосвязи с ростовыми факторами [36, 52]. Мутации *ras*-протоонкогенов очень variabelны, что зависит от йодной обеспеченности, наличия воздействий канцерогенных химических веществ, радиации [24, 48, 50]. Примечательно, что опухоли щитовидной железы, индуцированные химическими канцерогенами у крыс, имеют активацию мутаций H-*ras*, тогда как мутации Ki-*ras*-протоонкогенов активируются только при радиационно стимулированных опухолях [45, 61].

Наличие мутаций *ras*-протоонкогенов определяется при помощи целной реакции полимеризации-амплификации и олигонуклеотидной пробы. Частота встречаемости мутаций *ras*-протоонкогенов составляет 33% при аденомах щитовидной железы, 50% при микрофолликулярных опухолях, 60% при недифференцированных раках [45]. Мутации начинаются на ранних стадиях туморогенеза [33, 50]. В дифференцированных раках происходит замена глутамина на аргинин в позиции 61 при N-*ras* или Ki-*ras*, но этот тип мутации нехарактерен для недифференцированных опухолей [54, 56]. При тиреоидных аденомах микрофолликулярного строения часто наблюдается замена глутамина на аргинин в положении 61 при N-*ras* [42, 48]. При недифференцированных раках часты замены глутамина на тирозин в кодоне 12 при H-*ras* или Ki-*ras*. Следует отметить, что мутации *ras*-протоонкогенов часто наблюдаются в микрофолликулярных аденомах и

практически отсутствуют в макрофолликулярных. При раке щитовидной железы мутации *ras*-протоонкогенов выявляются в 80% случаев при фолликулярном типе и в 20% случаев при папиллярном [25, 37].

*2. 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 разных опухолях и, в частности, при раке щитовидной железы [28]. Так 5'-делеции в C-*myc* характерны для новообразований щитовидной железы [50]. Протоонкогены C-*fos*, C-*jun* являются генами быстрого реагирования в регуляции экспрессии специфических генов-мишеней [48, 50]. Частота выявления C-*fos*, C-*jun* составляет 60% при раке щитовидной железы и 90% при доброкачественных опухолях [48].

*3. PTC/RET.* PTC/RET-онкоген — результат слияния области протоонкогена *ret* с функционально неизвестной областью при помощи тирозинкиназы. Слияние представляет собой хромосомную перестройку — перекрест двух областей [27]. Наиболее часто подобный перекрест происходит в локусе D<sub>10</sub>S<sub>170</sub> хромосомы 10. Активация протоонкогена PTC/RET выявляется в 25% случаев папиллярного рака [35, 36, 61].

*4. TRK-T<sub>1</sub>.* TRK-T<sub>1</sub> играет интрахромосомную роль, связывая область тирозинкиназы с TRK-протоонкогеном в 5'-регионе TRP-гена хромосомы Ig 23—g24 [35]. TRK-T<sub>1</sub>-протоонкоген имеет поверхностный рецептор для ростового фактора нервов. Механизм TRK-T<sub>1</sub>-активации не изучен [48]. Однако TRK-T<sub>1</sub>-протоонкоген обнаруживается в 50% папиллярных раков щитовидной железы [48].

*5. Met.* Met-протоонкоген — гетеродимер массой ~190 кД, состоящий из двух связанных дисульфидными мостиками субъединиц α и β. Активация met-протоонкогенов обнаруживается в 70% случаев при папиллярном раке щитовидной железы и в 25% при фолликулярном, а при анапластических раках не определяется [51].

*6. Gsa.* Gsa-протеины — подвид протеинов, который включает в себя *ras*-подобные белки. Gsa-протеины — гетеродимеры, состоящие из субъединиц α, β, γ, каждая из которых закодирована как отдельный ген [55, 57]. Мутации Gsa имеют место в 25% случаев при фолликулярном раке щитовидной железы и могут преобладать над *ras*-мутациями в условиях йодного дефицита [48].

### **Гены-супрессоры опухолевой прогрессии**

*1. Rb (ген ретинобластомы).* Rb расположен на хромосоме 13q14 и имеет массу 110 кД. Этот ядерный белок функционирует как ростовой супрессор и фосфорилируется во время специфических фаз клеточного цикла, служа субстратом для 6DC<sub>2</sub>(p34)-протеинкиназы, которая регулирует эукариотический клеточный цикл [29, 31]. Rb может также связываться с двумя клеточными транскрипторными факторами: E<sub>2</sub> и C-

Онкогены, гены-супрессоры роста	Тип опухоли	Частота, %	Вид мутации	Экзогенный фактор
ras	Аденомы	80	Точечные мутации H-ras	Дефицит йода
	Фолликулярный рак	50	То же	То же
	Аденомы	17	» »	Достаточно йода
	Фолликулярный рак	10	» »	То же
	Анапластический рак	60	Точечные мутации?	?
PTC/RET	Тиреоидные опухоли	60	Точечные мутации Ki-ras	Радиация
	Папиллярный рак	25	Перестройка	?
TRK	» »	10	»	?
met	Фолликулярный рак	27	Увеличение экспрессии	?
	Папиллярный рак	74	То же	
	Низкодифференцированный рак	75	» »	
p-53	Дифференцированные раки	25	Точечные мутации или делеции	?
	Анапластический рак	86		
Rb	Дифференцированные раки	54,5	Делеции или мутации	?
	Анапластический рак	60		

Примечание. Тиреоидные опухоли — папиллярный, фолликулярный, анапластический рак и аденомы; дифференцированные раки — папиллярный и фолликулярный рак.

продуктом, выполняя роль ростового супрессора путем снижения активности ядерных белков [31]. Принимая во внимание этот механизм, можно считать, что снижение уровня Rb и (или) его исчезновение ведут к развитию опухолей и вносят в ДНК-код ряд изменений. Зависимость между снижением уровня Rb и наличием рака щитовидной железы определяется при помощи специфических реакций с использованием стрептавидин-биотин-пероксидазы, в результате которых определяется уровень иммунореактивного Rb (iRb) [31]. Выявление экспрессии iRb с помощью иммуногистохимических реакций применяется на самых ранних стадиях опухолеобразования. Ошибки метода могут быть связаны с тем, что iRb — нестабильный белок [23]. Повышенное количество iRb определяется при аденомах щитовидной железы, однако в случаях фолликулярного рака отмечается значительное снижение его уровня [39].

Инактивация iRb происходит в результате делеций или точечных мутаций 13—17 экзонов [48]. Мутантный Rb обнаруживается в 55% случаев при тиреоидном раке, но никогда не выявляется при доброкачественных опухолях [38]. В 12% злокачественных опухолей щитовидной железы определяются мутации как Rb, так и p-53 [68].

2. p-53. Ген p-53 — нуклеарный фосфопротеин, закодированный на хромосоме 17p13 и имеющий 11 экзонов [26, 29, 58]. p-53 играет одну из ведущих ролей в регуляторном контроле нормальной клеточной пролиферации. Мутации p-53 особенно часто встречаются при опухолях щитовидной железы, остром лейкозе, раке желудка и кишечника [58, 65]. Около 98% мутаций p-53 связано с участками между кодонами 126—306, зафиксированным на экзонах 5—8 [26, 64]. В нормальной тиреоидной ткани и при фолликулярных аденомах щитовидной железы мутаций p-53 практически не выявляется, тогда как все анапластические раки характеризуются мутациями p-53 в кодоне 273 (замена глутамина на аргинин). При дифференцированных папилляр-

ных раках мутации очень редки и выражаются заменой глутамина на аргинин в кодоне 173 [29, 48].

Для определения мутаций p-53 используют реакцию цепной полимеризации-амплификации и олигонуклеотидную пробу. Нормальные тиреоидные клетки при воздействии на них ионизирующей радиации, УФ-облучения и других факторов отвечают увеличением экспрессии p-53 и, таким образом, не происходит патологической клеточной пролиферации [62, 63, 66]. Напротив, клетки, несущие мутантный p-53, при воздействии определенных влияний отвечают усиленным делением и способны к аккумуляции генетических дефектов, характерных для опухолеобразования [62].

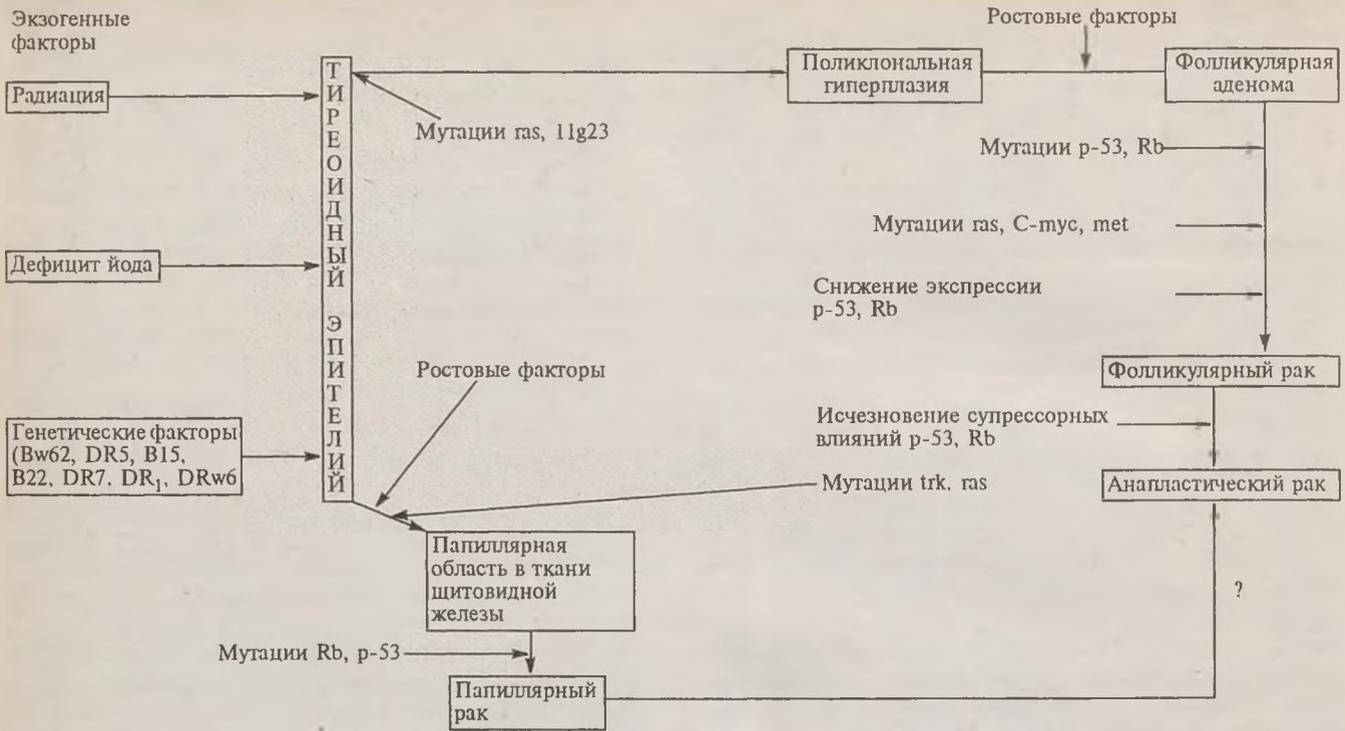
Мутации p-53 чаще всего обнаруживаются на поздних стадиях рака щитовидной железы, а сочетание их с активацией gas- и Gsa-протоонкогенов свидетельствует о повышенной агрессивности рака [48].

Частота встречаемости мутаций p-53 различна в разных географических зонах и может быть связана с наличием или отсутствием йодного дефицита [32, 49]. Так, в регионах с йодным дефицитом мутации p-53 распространены в большей степени [67, 68].

### Хромосомные изменения при раке щитовидной железы

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.

При папиллярном раке могут выявляться характерные только для них изменения: трисомия-5, снижение 1 в хромосоме 11g23, структур-



ные и численные изменения в хромосоме 7 или 10, трисомия хромосомы 7 и др. [37].

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. Связь протоонкогенов, генов-супрессоров роста и экзогенных влияний представлена в таблице [48].

Основная цель изучения новообразований щитовидной железы состоит в исследовании этиологической основы канцерогенеза. В этой связи широко изучаются влияния факторов внешней среды на щитовидную железу и получены данные о взаимосвязи йодного дефицита и ионизирующей радиации с молекулярными изменениями в ткани щитовидной железы. Возникновение рака щитовидной железы — многоэтапный процесс, и подробные исследования каждого из этапов дают новые сведения, необходимые для его профилактики и лечения.

В тиреоидном канцерогенезе принимают участие факторы, влияющие на ростовую активность клеток щитовидной железы (ТТГ, ИФР, ИЛ, фактор роста фибробластов, ЭФР роста и др.), действие которых может осуществляться по трем ферментным путям; протоонкогены (ras, Rb, RET, met, C-myc), которые подвержены мутациям при определенных условиях; гены-супрессоры роста опухоли (p-53, Rb), супрессорные влияния которых в ряде случаев снижаются или исчезают; антигены системы HLA (Bw62, DR5, B15, B22, DR7, DR1, DRw6); прочие хромосомные изменения.

Преобладание тех или иных молекулярных процессов определяется морфологическим типом опухоли и степенью ее дифференцировки.

На схеме представлена возможная последовательность молекулярно-генетических изменений в процессе клеточной трансформации тиреоидного эпителия.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Агеев М. С. // Вопросы экологической эндокринологии на Севере. — Л., 1989. — С. 32—34.
2. Бочановский В. А., Анохин Б. М. // Пробл. эндокринологии. — 1986. — № 3. — С. 11—13.
3. Бронштейн М. Э., Макаров А. Д., Артемова А. М. и др. // Там же. — 1994. — № 2. — С. 36—39.
4. Бухман А. И., Федосеева Г. И., Пушина Т. В. и др. // Там же. — 1993. — № 6. — С. 27—29.
5. Ван Миддлсворт Л. // Там же. — 1992. — № 5. — С. 56—59.
6. Внотченко С. Л., Океанова Г. А., Бронштейн М. Э. и др. // Там же. — 1993. — № 6. — С. 30—33.
7. Дедов И. И., Цыб А. Ф., Матвеевко М. П. и др. // Там же. — С. 10—13.
8. Дедов И. И., Марова Е. И., Герасимов Г. А. и др. // Там же. — 1994. — № 2. — С. 4—8.
9. Демидов В. П., Агранат В. З., Ольшанский В. О. // Вопр. онкол. — 1983. — № 11. — С. 27—32.
10. Имянитов Е. Н., Черница О. И., Никифорова И. Ф. и др. // Экспер. онкол. — 1993. — № 2. — С. 37—41.
11. Крайнова С. И., Кандор В. И. // Пробл. эндокринологии. — 1993. — № 6. — С. 46—49.
12. Макаров А. Д., Базарова Э. Н., Козлов Г. И. // Там же. — С. 25—26.
13. Назаров А. Н., Герасимов Г. А. // Там же. — 1992. — № 2. — С. 58—61.
14. Потапов Л. В., Фигурин Т. Д. // Клини. мед. — 1989. — № 11. — С. 94—97.
15. Расовский Б. Л., Димова М. Н., Киселева Т. П. и др. // Пробл. эндокринологии. — 1993. — № 1. — С. 28—30.
16. Тронько Н. Д., Богуславский В. Н., Присяжнюк А. Е. и др. // Там же. — 1994. — № 3. — С. 55—59.
17. Чезрин Г. Я. // Врач. дело. — 1992. — № 4. — С. 16—19.
18. Ashford R. // Cancer. — 1994. — Vol. 73, N 2. — P. 416—423.
19. Baldet L., Manderscheid S., Glinier D. et al. // Acta endocrinol. — 1989. — Vol. 120, N 5. — P. 547—558.
20. Barry L., Shulkin M., Brahm S. // Endocrinol. Metabol. N. Amer. — 1990. — Vol. 19, N 3. — P. 523—543.
21. Balfiore A., Galofalo M., Giuffrida D. et al. // J. clin. Endocrinol. — 1990. — Vol. 70, N 4. — P. 830—835.

22. Belfiore A., Larosa G. // Amer. J. Med. — 1992. — Vol. 64, N 6. — P. 330—335.
23. Black E., Speppard M. // Clin. Endocrinol. — 1991. — Vol. 91, N 35. — P. 519—520.
24. Bongartone I., Pierotti M., Monziki N. et al. // Oncogene. — 1989. — N 4. — P. 1457—1462.
25. David S., Cooper M., Christine R. et al. // Endocrinol. Metabol. N. Amer. — 1990. — Vol. 19, N 3. — P. 577—591.
26. Dobashi Y., Atsuhiko S., Haruhiko M. et al. // Amer. J. surg. Pathol. — 1993. — Vol. 17, N 4. — P. 375—381.
27. Donghy R., Sozji G., Pierotti M. et al. // Oncogene. — 1989. — N 4. — P. 521—523.
28. Fagin J., Tang S., Matsuo B. et al. // Clin. Res. — 1991. — Vol. 39. — P. 207.
29. Fagin J., Amitabhs K., Linchen D. // J. clin. Invest. — 1993. — Vol. 91, N 3. — P. 179—184.
30. Fearon E., Vogelstein B. // Cell. — 1990. — Vol. 61. — P. 759—767.
31. Figue J., Bakst G., Weisheit D. et al. // Amer. J. Pathol. — 1991. — Vol. 139, N 6. — P. 1213—1219.
32. Frauman A., Moses A. // Endocrinol. Metabol. N. Amer. — 1990. — Vol. 19, N 3. — P. 479—493.
33. Furmanchuk A. W. // Histopathology. — 1993. — Vol. 23, N 4. — P. 319—325.
34. Fusco A., Berlingieri M., Fione P. et al. // Mol. Cell Biol. — 1987. — N 9. — P. 3365—3370.
35. Grieco M., Santora M., Berlingieri M. // Cell Press. — 1990. — Vol. 60, N 23. — P. 557—563.
36. Hay D. // Endocrinol. Metabol. N. Amer. — 1990. — Vol. 19, N 3. — P. 545—576.
37. Hay D., Bergstrahl E., Goellner J. et al. // J. Endocrinol. — 1990. — Vol. 124, N 1. — P. 90.
38. Herrmann M., Hay D., Bartelt D. et al. // J. clin. Invest. — 1990. — Vol. 88, N 199. — P. 1596—1604.
39. Imamoto I., Maeda T., Izumik K. // Cancer. — 1990. — Vol. 61. — P. 1173—1179.
40. Ishizaka I., Ochiai M., Tahira T. et al. // Oncogene. — 1989. — N 4. — P. 789—794.
41. Imasaki H., Matsumoto A., Ito K. et al. // World J. Surg. — 1990. — Vol. 14. — P. 425—430.
42. Johnson T., Lloyd R., Thor A. // Amer. J. Pathol. — 1993. — Vol. 127. — P. 60—65.
43. Kanamori A., Abe I., Yasima I. et al. // J. clin. Endocrinol. — 1989. — Vol. 68, N 5. — P. 899—903.
44. Kaplan M. // Endocrinol. Metabol. N. Amer. — 1990. — Vol. 19, N 3. — P. 469—478.
45. Lemoine N., Mayall E., Wyllie F. // Oncogene. — 1989. — N 4. — P. 159—164.
46. Lemoine N., Mayall E., Wyllie F. // Cancer Res. — 1988. — Vol. 48. — P. 4459—4463.
47. Minuto F., Barbeca A., Montel D. et al. // J. clin. Endocrinol. — 1989. — Vol. 68, N 3. — P. 621—626.
48. Nadir R. F., Yufei S., Minjing Z. // Endocr. Rev. — 1994. — Vol. 15, N 2. — P. 202—232.
49. Naquib A., Samaan M., Nelson C. et al. // Endocrinol. Metabol. N. Amer. — 1990. — Vol. 19, N 3. — P. 637—648.
50. Namba N., Gutman R., Matsuo K. et al. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1990. — Vol. 86. — P. 120—125.
51. Oiaki O., Ito K., Kobayashik K. et al. // World J. Surg. — 1990. — Vol. 14. — P. 223—229.
52. Olah E., Balogh E., Bojan F. et al. // Cancer Genet. Cytogenet. — 1990. — Vol. 44. — P. 119—129.
53. Patton T. A., Sandler M., Partain C. // J. nucl. Med. — 1985. — Vol. 26, N 5. — P. 461—462.
54. Sander J., Paul M., Sisson J. // Endocrinol. Metabol. N. Amer. — 1990. — Vol. 19, N 3. — P. 593—612.
55. Seheneider B. // Ibid. — P. 495—508.
56. Suarez H., Du Villard J., Caillon B. et al. // Oncogene. — 1988. — N 2. — P. 403—406.
57. Suarez H., Du Villard J., Severino M. et al. // World J. Surg. — 1990. — Vol. 14. — P. 565—570.
58. Takashi I., Toshio S., Terumi M. et al. // Cancer Res. — 1992. — Vol. 52. — P. 1369—1371.
59. Williams D., Williams L., Wynford-Thomas D. // Mol. Cell Endocrinol. — 1989. — Vol. 61, N 1. — P. 139—143.
60. Williams E. // Histopathology. — 1993. — Vol. 23, N 4. — P. 387—389.
61. Wright P., Lemoine N., Mayall E. et al. // Brit. J. Cancer. — 1989. — Vol. 60. — P. 576—577.
62. Xu H., Hu S. X. K., Hashimoto T. // Oncogene. — 1989. — N 4. — P. 807—812.
63. Yashiro T. // Jap. J. Cancer Res. — 1994. — Vol. 85, N 1. — P. 46—52.
64. Yokota J., Akiyama T., Fung Y. // Oncogene. — 1988. — N 4. — P. 471—475.
65. Yonis J., Mayer M., Bos J. et al. // Ibid. — 1989. — N 4. — P. 609—614.
66. Zarbl H., Sukumar S., Martin-Zanca A. et al. // Nature. — 1985. — Vol. 315. — P. 382—385.
67. Zarnegar R., Muga S., Rahija R. et al. // Proc. nat. Acad. Sci. USA. — 1990. — Vol. 87. — P. 1252—1256.
68. Zou M., Shi Y., Farid N. // Cancer. — 1994. — Vol. 73. — P. 176—180.

Поступила 14.12.94

## ◆ ХРОНИКА

© М. Б. АНЦИФЕРОВ, М. РЯБЧУН, 1995

УДК 616.379-008.64]:331.108.45

### ОТКРЫТИЕ ДИАБЕТОЛОГИЧЕСКОЙ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЙ ПРОГРАММЫ ДЛЯ ВРАЧЕЙ-ЭНДОКРИНОЛОГОВ МОСКВЫ ПО ПРОБЛЕМАМ САХАРНОГО ДИАБЕТА II ТИПА

В апреле 1995 г. состоялось открытие Диабетологической образовательной программы для врачей-эндокринологов по проблемам сахарного диабета II типа. В реализации программы принимают участие Эндокринологический научный центр (ЭНЦ) РАМН и фирма "Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ" (Вена). При содействии фирмы оборудован конференц-зал для проведения занятий, подготовлен информационный сборник обучающих материалов. Возникновение данной инициативы обусловлено необходимостью существенного улучшения качества лечебной помощи больным сахарным диабетом II типа на уровне первичного звена специализированной медицинской помощи. Было расценено целесообразным на первом этапе программы провести обучение врачей-эндокринологов Москвы при содействии Московского эндокринологического диспансера. Это направление работы получило одобрение и поддержку Департамента здравоохранения правительства Москвы.

Структура цикла обучения представляет два последовательных этапа:

I этап — научно-практическая конференция для врачей-эндокринологов;

II этап — практические семинары для врачей-эндокринологов по программам лечения и обучения больных сахарным диабетом II типа.

Основная цель конференции, проводимой на I этапе, — информировать эндокринологов, врачей других специальностей, медицинских сестер о современных концепциях клинической диабетологии в свете рекомендаций Сент-Винсентской декларации и Акропольского воззвания.

Примерное число участников 40—50.

Темы выступлений: рациональное использование пероральных сахаропонижающих препаратов в лечении больных сахарным диабетом II типа; особенности препарата глоренорм и его место в терапии сахарного диабета II типа; основные принципы организации обучения и самоконтроля у больных сахарным диабетом II типа; синдром диабетической стопы у больных сахарным диабетом II типа; поражение