

◆ ОБЗОР

© В. Н. БАБИЧЕВ, 2004

УДК 616.432-006-092:612.018.2:577.175.6

В. Н. Бабичев

РЕЦЕПТОРЫ СТЕРОИДНЫХ ГОРМОНОВ И ИХ РОЛЬ В РАЗВИТИИ ГИПОФИЗАРНЫХ ОПУХОЛЕЙ

ГУ Эндокринологический научный центр РАМН, Москва

Процесс рецепции внеклеточных регуляторов занимает особое место в сложной системе механизмов биологического узнавания. По современным представлениям, гормоны оказывают свое регулирующее действие на компетентные клетки благодаря наличию в составе последних особых рецепторных белков, выполняющих 2 функции: дискриминированного приема поступающего сигнала и инициации соответствующих ответов клетки [7].

Известно 2 типа рецепторов, различающихся по своей локализации: рецепторы полипептидных гормонов, простагландинов и нейромедиаторов фиксированы на плазматической мембране, что определяет необходимость участия в их действии внутриклеточных посредников — цАМФ, Ca^{2+} , цГМФ; рецепторы стероидных гормонов, а также гормонов щитовидной железы локализованы внутриклеточно, в связи с чем гормон-рецепторные комплексы могут принимать непосредственное участие в контроле активности определенных генов (на уровне клеточного ядра). Благодаря этому возникают особое разнообразие и разнонаправленность индуцируемых ими эффектов в клетках разных тканей, т. е. имеет место селективность гормонального действия [7].

Стероидные гормоны контролируют широкий спектр физиологических процессов в организме. Степень их влияния на клетку определяется следующими условиями: наличием специфических внутриклеточных рецепторов для связи гормона; достаточно высоким содержанием стероидных гормонов для связи с рецептором; в геноме клетки должен быть гормонрецептивный ген, который осуществляет регуляцию развития гормон-рецепторного комплекса. Когда этот комплекс образуется, он транслоцируется в ядро клетки. Активированный комплекс взаимодействует с ядерным хроматином, стимулируя синтез белка и деление клеток [51].

Такая биологическая последовательность является важным фактором в диагностике и лечении гормонально-зависимых опухолей. Например, при исследовании опухоли молочных желез была установлена четкая корреляция между количеством рецепторов и ответом на гормональное воздействие, приводящее к возникновению опухоли [48, 59].

Эстрогены как стероидные гормоны оказывают влияние на различные гипофизарные функции, включая регуляцию синтеза и секреции многих тропных гормонов, в частности пролактина и гонадотропинов, а также пролиферацию некоторых ти-

пов гипофизарных клеток. Изучение большинства биологических эффектов проведено на изолированных гипофизарных клетках, а также на клетках опухолей гипофиза. Влияние эстрогенов осуществляется через эстрогенные рецепторы (ЭР) в ядре клетки. Рецепторы действуют как димер, модулируя транскрипцию гена, и содержат специфические функциональные домены, закодированные в различных экзонах.

Показана роль эстрогенов в медиации позитивных или негативных влияний на экспрессию генов в β -субъединице ФСГ и ЛГ и на секрецию гонадотропинов [58].

Имеются доказательства непосредственного взаимодействия классических рецепторов эстрогенов с участками гена β -субъединицы ЛГ [64]. Клинические наблюдения подтверждают эту концепцию, особенно при таких патологиях, как пролактиномы гипофиза у женщин и гонадотропинпродуцирующие опухоли у мужчин [67].

Существует 2 типа ЭР: ЭР- α и ЭР- β , которые экспрессируются в различных тканях и типах клеток. ЭР состоят из доменов, которые имеют связь с центральной ДНК. С-терминали гормонсвязывающей области стимулируют транскрипцию гена, локализованного как на N-, так и на С-терминальных областях [52].

Кроме того, обнаружены другие изоформы ЭР в некоторых тканях и показана их роль в генезе опухолей или в модуляции ответов на эстрогены [64]. В исследованиях М. Shupnik и соавт. [64] показано, что чистые пролактиномы содержат ЭР- α и частично ЭР- β . В опухолях, экспрессирующих пролактин и гормон роста, чаще выявляются ЭР- β . Аналогичные результаты наблюдали и в "молчащих" опухолях гипофиза, а также в опухолях, синтезирующих гонадотропины. Экспрессию двух форм рецепторов в опухолях наблюдали значительно чаще, чем одной из них. Как правило, интактные гипофизы содержат модифицированные ЭР- α с отсутствием экзона в положениях 4, 5 и 7. Очень редко отсутствует экзон в положении 2. Сочетанные варианты мРНК ЭР- α были отмечены среди различных типов опухолей. Большая часть ЭР-позитивных пролактином экспрессирует ЭР- α варианты с потерей экзона 2, 4 или 5, тогда как опухоли, секретирующие гонадотропины, экспрессируют по большей части вариант ЭР- α с потерей экзона 7. Вариант мРНК ЭР- α , связанный с экзоном 2, наблюдали в большинстве всех ЭР- β -позитивных опухолей.

Иммуноблоттинг белков ЭР- α и ЭР- β подтверждает результаты определения специфических мРНК. Поскольку ЭР- α и ЭР- β по-разному реагируют на различные модуляторы экспрессии ЭР, стерые формы эстрадиолрецептивности имеют биологические ответы, отличающиеся от ответов опухолей с полноценным набором рецептивности. Экспрессия этих изоформ может оказывать влияние на биологические свойства опухолей и определять специфичность реакции на эстрогенную или антиэстрогенную терапию.

С помощью различных методических подходов при изучении клеток различных аденом гипофиза было показано, что самый высокий уровень комплекса мРНК ЭР- α и рецепторного белка характерен для пролактином, тогда как в опухолях, вырабатывающих гонадотропины, их концентрация была значительно меньше [31, 33]. "Молчащие" опухоли, содержащие ЭР- α , встречались менее часто, а опухоли, секретирующие гормон роста, не содержали этих рецепторов. Эти результаты согласуются с данными, полученными на интактных гипофизарных клетках и свидетельствующими о том, что большая часть клеток, секретирующих пролактин и гонадотропины, имеет ЭР- α , а клетки, секретирующие гормон роста, их не содержат [24, 81, 82]. Эти исследования не могут объяснить включения радиоактивного эстрадиола в соматотрофы и их влияния на секрецию гормона роста, описанные некоторыми исследователями [25, 55]. Более современные методы исследования (изоэлектрическое фокусирование и гибридизация *in situ*) очень редко выявляют эстрадиол в соматотрофах и ЭР- α -позитивных клетках. Идентифицирование различных рецепторов эстрадиола, вырабатываемых в гормоночувствительных тканях, таких как опухоли молочных желез, весьма сложно.

Выключение отдельных экзонов путем альтернативного сплайсинга может оказывать стимулирующее влияние на рецепторную функцию и влиять на способность эстрогенного рецептора проявлять биологический эффект. Например, элиминация экзона 5 ЭР- α вызывает в оставшемся белке потерю многих гормонсвязывающих. В раковых клетках молочной железы это может влиять на рост клеток или возникновение антиэстрогенных устойчивых клеток [27, 76]. Другой вариант — потеря части DNA-связывающего домена в экзоне 3 (ЭР- α 3) или активация области в С-терминалях (ЭР- α 7) — оказывает преимущественно негативное влияние на действие рецептора в отношении транскрипции генов [17, 28]. Последние данные показывают, что устранение экзона 2 (вариант ЭР- α 2) может усилить способность рецептора стимулировать транскрипцию генов. Дополнительные изоформы ЭР, вызываемые ЭР- β , были клонированы из предстательной железы грызунов и человека, и мРНК этих белков была идентифицирована в некоторых тканях, включая гипофиз [43]. Физиологические лиганды взаимодействуют с ЭР- β так же, как с ЭР- α , но эти изоформы по-разному связываются и влияют на транскрипцию генов и по-разному реагируют на специфические антиэстрогены, отдельные эстрогенрецепторные модуляторы и сходные эстрогены [27, 75, 76]. Эти данные предполагают,

что экспрессия ЭР- β -изоформ может влиять на ответ специфических клеток или опухолей при воздействии сходных соединений, применяемых в клинике.

Данные М. Shupnik [63, 64] показали, что экспрессия мРНК изоформ ЭР и в той же степени соединение различных изоформ между собой возникает преимущественно в специфических типах гипофизарных клеток. Экспрессию мРНК ЭР наблюдали во всех пролактиномах, в большинстве гонадотропных опухолей, некоторых "молчащих" опухолях, но не в опухолях, секретирующих гормон роста. Эти данные согласуются с результатами других исследователей, которые иными методами (в основном иммуногистохимическими) выявили в опухолях гипофиза экспрессию ЭР- α в лакотропных и гонадотропных клетках. Используя метод гибридизации *in situ*, L. Stefanescu и соавт. [69–72] показали, что почти все типы клеток содержат мРНК ЭР.

Показано, что мРНК ЭР- α локализована в больших количествах в пролактиномах по сравнению с гонадотропиномами или "молчащими" опухолями и что экспрессия этого белка отражает количество интактных гипофизарных клеток, вырабатывающих ЭР- α -белок [24, 25, 39].

Ткань интактного гипофиза содержит те же варианты мРНК ЭР- α , что и гипофизарные опухоли, хотя в опухолевых тканях, особенно в пролактиномах, потеря экзона 2 встречается намного чаще. Поскольку лакотрофы представляют большую часть клеток интактных гипофизов, наиболее вероятно, что эти различия отражают повышенную экспрессию в опухолевой ткани чаще, чем экспрессию в незначительной популяции клеток [38]. Нет сомнения в том, что потеря экзона мРНК наблюдается и в нормальных, и в опухолевых клетках. Отмечена спаренная потеря экзона 3/4 и 5/6 в гипофизах крыс.

Различные иммунопозитивные формы белка ЭР- α экспрессируются в нормальных и опухолевых тканях гипофиза, и эти белки могут модулировать физиологические ответы на эстрогены в клетках. Недостаточна информация о потенциальной роли таких ЭР-белков в гипофизе человека, но имеется много данных о них, полученных на опухолевых клетках молочных желез и трансформируемых клеточных линиях опухолей. Ввиду того что рецептор имеет доменную структуру, потеря мРНК в белках ЭР вызывает нестандартные функции. Потеря экзона 4 устраняет часть ДНК, ответственную за специфическое связывание в гормоночувствительных областях и приводит к значительной потере биологической активности или влияет на активность связывания неизмененного рецептора с эстрогенами. Эти изменения, экспрессируемые в различных тканях, могут и не оказывать влияния на эстрогенную активность. Белок ЭР- α 7 может связываться с ЭР-Ес на ДНК, но не может связывать гормон, тем самым блокируется функция цельного рецептора [27].

Наоборот, мРНК ЭР- α 5, пересаженный в усеченный белок, который связывает ДНК, не может связывать эстрогены и постоянно оказывает гормоннезависимое влияние на эстрогенрегулируе-

мую транскрипцию гена [18, 27]. мРНК и белок обнаружены в раковых клетках молочных желез и клеточных линиях опухолей и выявлено гормонне-зависимое ЭР-опосредованное влияние на рост и экспрессию гена [40]. Вариант ЭР- α 5 экспрессируется в значительной степени в некоторых ЭР-негативных, прогестеронрецепторных опухолях. Варианты экспрессии можно объяснить фенотипом, при котором различные белки могут связываться с ЭР-Es и активировать рецепторы прогестерона без эстрогенов, т. е. создается возможность потери чувствительности к эстрогенам и антиэстрогенам [46].

В последних исследованиях [36] описано, когда вариант ЭР- α 2 с ДНК, пересаженный в клетки остеосаркомы человека, имел низкую активность, но усиливал способность ЭР- α стимулировать *c-fos*-reporter-экспрессию гена. Механизмы этого эффекта неизвестны, так как этот белок не связывался с ДНК или с гормоном. Сложно переносить результаты, полученные на клеточных линиях опухолей, на гипофизарную ткань, в частности клеточно-специфические эффекты белков эстрадиоловых рецепторов и их изоформы на различные промоторы [50, 75]. Однако интересно, что постоянно активная форма ЭР- α 5 или стимулирующаяся эстрадиолом ЭР- α 2-форма рецепторов главным образом экспрессируются в пролактиномах, тогда как ингибирующая форма ЭР7 главным образом экспрессируется в гонадотропных опухолях.

мРНК ЭР- β 2-вариант экспрессировался в нормальных гипофизах и в многих типах опухолей, а также в укороченных белках, состоящих из 1 экзона. Биологическую активность этих белков, если она вообще имела, трудно предсказать, но она могла соответствовать стимуляторной активности, описанной для варианта ЭР- α 2. Некоторые варианты сплайсинга мРНК ЭР- β были охарактеризованы в тканях крыс, включая гипофиз [54, 78]. Один из них связан с потерей экзона 3 и тем самым может связывать DNA и вариант ЭР- β 2, который включает в себя 18 аминокислот между экзонами 5 и 6, изменяет в белке эстрогенсвязывающую способность [18, 54].

Ряд исследователей предполагают, что в гипофизах крыс ЭР- α экспрессируются в большей степени, чем ЭР- β [43, 54]. Данные о том, что гонадотрофы составляют малую часть гипофизарных клеток, могут объяснить низкую общую экспрессию ЭР- β .

Многие клетки экспрессируют обе изоформы ЭР, а поскольку ЭР- β и ЭР- α могут образовывать гетеродимер, то оба белка могут оказывать влияние на действие эстрогенов в этих клетках.

Таким образом, ЭР- β является основным медиатором действия эстрогенов в гонадотропиномах и этим можно объяснять некоторые косвенные действия эстрогенов на секрецию гормона роста. Ввиду того что 2 изоформы ЭР имеют различную связывающую способность для естественных и синтетических эстрогенов [26], различная или эксклюзивная экспрессия белков в различных типах клеток может иметь физиологическое или терапевтическое значение.

Нейроэпителиальные опухоли (анapластическая астроцитома и глиобластома) также формируются за счет экспрессии рецепторов стероидных гормонов [28, 41, 46, 56, 57, 77, 80]. В работе P. Paoletti и соавт. [51] было доказано наличие рецепторов к эстрогенам, андрогенам, прогестерону и глюкокортикоидам в нейроэпителиальных опухолях.

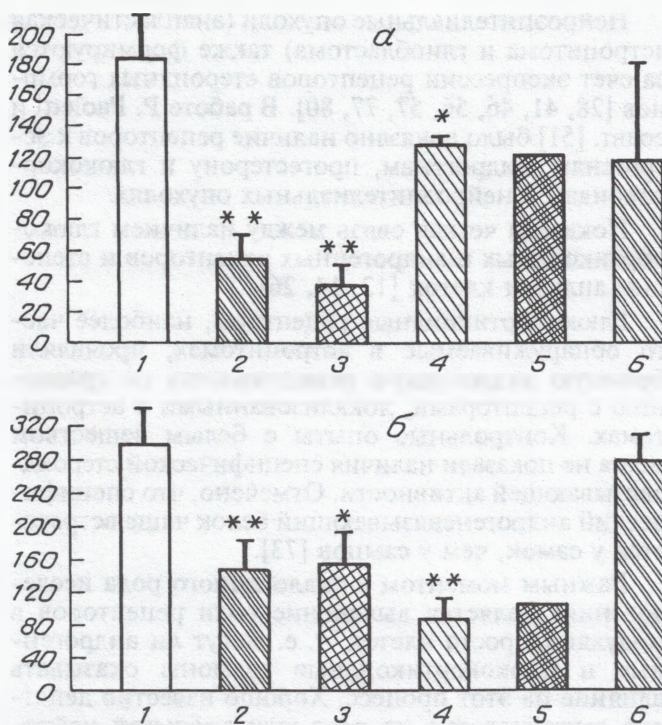
Показана четкая связь между наличием глюкокортикоидных и андрогенных рецепторов и степенью аплазии клеток [12, 14, 26].

Глюкокортикоидные рецепторы, наиболее часто обнаруживаемые в астроцитомах, проявляли большую андрогенную рецептивность по сравнению с рецепторами, локализованными в астроцитомах. Контрольные опыты с белым веществом мозга не показали наличия специфической стероидсвязывающей активности. Отмечено, что специфический андрогенсвязывающий белок чаще встречается у самок, чем у самцов [73].

Важным моментом в аналогичного рода исследованиях является выяснение роли рецепторов в модуляции роста клеток, т. е. могут ли андрогенные и глюкокортикоидные гормоны оказывать влияние на этот процесс. Хорошо известно действие дексаметазона на рост культуральной нейроэпителиальной опухоли, но без всякой связи между модуляцией роста и наличием специфических рецепторов [30, 32]. Более того, использование высоких доз кортикостероидов (метилпреднизолона) после удаления опухоли и радиотерапии было неэффективным даже при сочетании с химиотерапией (1,3-bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea) [32].

Есть предположение о том, что торможение роста клеток происходит при одновременном применении высоких доз андрогенов и глюкокортикоидных гормонов. Этот факт, по всей видимости, не связан с рецепторной медиацией, а связан с другими механизмами, например с изменениями в клеточной мембране, как было показано в исследованиях G. Sica [65]. Низкие дозы дексаметазона стимулировали рост только глюкокортикоидно-позитивных опухолей, и эта стимуляция, по-видимому, была обязана наличию специфических рецепторов.

Отсутствие у этих гормонов способности активировать глюкокортикоидную рецепцию можно объяснить в значительной степени тем, что, как и в случае с опухолью молочных желез, наличие рецепторов является необходимым, но, вероятно, недостаточным фактором для модуляции роста. Важность наличия специфических рецепторов для модуляции роста подчеркивается отсутствием ответа в глюкокортикоидно-негативных случаях. Такое предположение подтверждается исследованиями с использованием тестостерона. Малые дозы этого гормона неэффективны во всех андрогенрецепторных негативных случаях. Эти исследования лишь раз показывают, что дексаметазон и тестостерон проявляют свое влияние на развитие культивируемых нейроэпителиальных опухолей при наличии специфических рецепторов. Изучение рецепции стероидных гормонов и реактивности к ним существенно расширяет наши представления о механизмах программирования и регуляции жизнедеятельности клеток в норме и при патологии.



Концентрация ядерных рецепторов эстрадиола (а) и тестостерона (б) в опухолевых тканях.

По осям ординат — концентрация ядерных рецепторов (в фмоль/мг ДНК), по осям абсцисс — структура опухолевой ткани.
1 — пролактинсекретирующая аденома гипофиза (n = 17); 2 — менингиома (n = 9); 3 — астроцитомы (n = 3); 4 — невринома (n = 3); 5 — секрет эпендимомы (n = 1); 6 — соматотропинома (n = 2).

* — $p < 0,05$; ** — $p < 0,001$ по сравнению с 1.

Это в полной мере относится к механизму возникновения аденом гипофиза.

Гормональная активность аденом гипофиза зависит от функционального состояния высших отделов ЦНС, а также от того гормонального фона, чаще гормонального дисбаланса, который возникает при различных патологиях.

В настоящее время считается устоявшимся положение, что процесс образования аденом проходит в 2 фазы: первая включает в себя появление в клетках гипофиза специальных или индуцированных мутаций; вторая — эндогенные и экзогенные активирующие факторы, вызывающие рост опухоли [2, 4]. К таким факторам следует отнести и половые гормоны, в частности эстрогены, которые являются важными регуляторами секреции пролактина и гонадотропинов [5, 6]. Это подтверждается как клиническими, так и экспериментальными данными, когда длительное введение больших доз эстрогенов может вызвать развитие пролактинсекретирующих опухолей гипофиза. Однако место действия и механизмы влияния эстрогенов в процессе возникновения опухолей до конца не известны. Еще менее изучена роль андрогенов.

Проведенные нами исследования в некоторой степени компенсируют этот пробел [1]. Было проведено определение концентрации ядерных рецепторов эстрадиола и тестостерона в пролактинсекретирующих аденомах гипофиза. Опытный материал был получен после оперативного вмешательства у 19 больных с пролактинсекретирующей опухолью аденогипофиза (16 женщин и 3 мужчин), 9

больных с менингиомой у 3 — с астроцитомой у 3 — с невриномой, а также у 2 больных с соматотропиномой и у 1 — с эпендимомой. Ядерную фракцию клеток выделяли по методу Ghauveau в модификации В. М. Кедровой и Л. В. Орловой [3], основанной на различии в плотности ядер и остальных клеточных элементов. При определении количества мест специфически связанных с ядерной фракцией опухолевых тканей использовали метод J. Anderson и соавт. [8], основанный на обмене меченого гормона на немеченый. Количество связывающих мест в ядрах рассчитывали в фемтомолях на 1 мг ДНК, а содержание ДНК — по методу К. Burton [13].

Анализ полученных данных свидетельствует о том, что концентрация ядерных рецепторов эстрадиола была максимальной в аденоматозных клетках пролактинсекретирующих опухолей гипофиза, составляя $179,7 \pm 25,7$ фмоль/мг ДНК (см. рисунок), и превышала концентрацию этих рецепторов в менингиоме и астроцитоме в 3,7 и 5 раз соответственно. Существенно была снижена и концентрация эстрадиолсвязывающих мест в невриноме, тогда как в клетках соматотропиномы число ядерных эстрадиолсвязывающих мест существенным образом не отличалось от концентрации рецепторов эстрадиола в клетках пролактинсекретирующих аденом гипофиза.

Аналогичную картину наблюдали и в изменении концентрации ядерных тестостеронсвязывающих аденом гипофиза. Так, число ядерных рецепторов тестостерона в опухолевых клетках, секретирующих пролактин и соматотропный гормон, было одинаково (см. рисунок). Однако по сравнению с пролактинсекретирующими опухолями в менингиоме и астроцитоме число тестостеронсвязывающих мест было снижено в 2 раза, а в невриноме — в 3,7 раза.

Полученные данные позволяют высказать предположение о существовании определенной связи между концентрациями рецепторов к эстрадиолу и тестостерону в тех опухолях гипофиза, клетки которых секретируют в избыточных количествах пролактин, т. е. в пролактиномах. Представляется, что нарушение рецепторного связывания в центральных нервных структурах, принимающих участие в регуляции гонадотропной функции гипофиза, а также пролактина, вызывает повреждение механизма обратной связи между гипоталамусом, гипофизом и гонадами. Это подтверждается клиническими симптомами: наличие пролактином сопровождается нарушением половой функции (у женщин в виде аменореи, галактореи и бесплодия, а у мужчин — снижения или отсутствия либидо, потенции и азооспермии). К настоящему времени уточнены некоторые вопросы этиологии, патогенеза, тактики обследования и лечения больных с гиперпролактинемией опухолевого генеза [1, 4–6], однако роль половых гормонов в патогенезе пролактинсекретирующих опухолей остается не до конца выясненной. Две конкурирующие теории, одна из которых поддерживает ведущую роль нарушенного гипоталамического контроля, другая — наличие первичного дефекта гипофизарных клеток на генетическом уровне, рассматриваются сегодня

как 2 последовательных этапа образования аденом гипофиза, т. е. этот процесс может быть разделен на 2 фазы: первая фаза включает в себя появление в клетках гипофиза спонтанных или индуцированных мутаций; во второй фазе имеет место влияние эндогенных и экзогенных активирующих факторов, одним из которых является различная степень связывания рецептора с половыми гормонами, что способствует росту опухоли.

Известно, что эстрогены являются важными регуляторами секреции пролактина из гипофиза: их введение вызывает увеличение уровня пролактина в крови [21, 44]. Этот стимулирующий эффект эстрогенов отмечают и в условиях *in vitro* в экспантатах гипофиза [49], в опухолевых клетках аденогипофиза [35] и первичной культуре аденогипофиза интактных крыс [79]. Во время менструального цикла у женщин уровень пролактина меняется синхронно уровню эстрогенов с пиком обоих гормонов в середине цикла [6]. Показано, что длительное введение больших доз эстрогенов может вызвать развитие пролактинсекретирующих опухолей гипофиза как у крыс, так и у людей [29, 68]. Известно, что эстрогены стимулируют пролиферацию лактотрофов и вызывают развитие пролактинпродуцирующих опухолей гипофиза у некоторых инбредных линий крыс [68].

Эти данные указывают на то, что эстрогены являются стимуляторами или модуляторами секреции пролактина, однако место и механизм действия эстрогенов в пролактинсекретирующих клетках неизвестны. Еще менее известна роль андрогенов в регуляции секреции пролактина. У кастрированных крыс обоего пола введение тестостерона увеличивало уровень пролактина в крови [37, 62]. Полученные нами данные о способности андрогенов специфически связываться с опухолевыми клетками и различающаяся концентрация рецепторов тестостерона в зависимости от структуры опухоли и ее локализации также подтверждают это предположение. Более того, в перспективе можно предвидеть роль эндокринной терапии в диагностике и лечении различных пролактинсекретирующих опухолей гипофиза. В настоящее время фактор клинического применения половых гормонов в лечении пролактином продолжает интенсивно изучаться на разных уровнях, и наши данные вносят определенный вклад в анализ фундаментальной проблемы нейроэндокринной патологии.

В свете поставленной задачи важно проследить процесс дифференцировки аденогипофизарных клеток в гипофизе в ходе онтогенеза начиная с момента эмбрионального развития. У плода человека в отличие от грызунов этот процесс происходит при участии специфического активатора, который является общим для лактотрофов и гонадотрофов. У плода человека этот процесс начинается на 12-й неделе беременности [47, 49]. Предполагают, что ЭР могут участвовать в дифференцировке маммосоматотрофов/лактотрофов и гонадотрофов.

Показано, что ЭР находятся в клетках, содержащих пролактин или β -субъединицу гонадотропина [82]. Анализ экспрессии ЭР выявил их наличие в 85% аденогипофизарных клеток [74]. Включение гормона было обнаружено в иммунореактивных

клетках, содержащих пролактин, гормон роста, β -ФСГ, β -ЛГ, β -ТТГ.

Биохимический анализ показал, что ЭР наиболее часто встречаются в пролактинпродуцирующих аденомах [81]. Была показана тесная связь между продукцией гормона и экспрессией ЭР [82]. Обнаружена также связь между мРНК ЭР и продукцией тропных гормонов, вырабатываемых некоторыми опухолевыми клетками [17]. Кортикотропные аденомы не экспрессируют ЭР. Соматотропные аденомы, которые не вырабатывают пролактин, также не экспрессируют ЭР. Это позволяет считать, что стимуляция секреции соматотропина под влиянием эстрогенов осуществляется другими механизмами или осуществляется через маммосоматотрофы.

Вышеприведенные данные убедительно показывают, что ЭР являются определяющим фактором, ответственным за экспрессию пролактина в соматотрофах, содержащих фактор Pit-1.

Этот фактор приобретает свою активность после экспрессии гормона роста в ходе беременности и, по-видимому, осуществляет торможение экспрессии гормона роста в маммосоматотрофах до начала созревания лактотрофов [22, 23]. Регуляцию экспрессии ЭР можно объяснить флуктуацией в аденогипофизарных клетках в ходе беременности, когда имеет место переход соматотрофов в маммосоматотрофы и лактотрофы [70]. Большинство исследователей предполагают, что экспрессия ЭР начинается в гипофизах плодов с 12-й недели беременности [9, 10]. Если это так, то легко можно объяснить начало секреции пролактина и дифференциацию гонадотрофов на этой стадии беременности.

У мышей с нарушением экспрессии ЭР формирование гонад идет по мужскому типу, и с увеличением выработки гонадотропинов содержание пролактина снижается [19, 45], однако отмечена дифференцировка лактотрофов [61]. Описаны случаи мутации ЭР у людей [66]. Эти данные предполагают, что наличие ЭР не является обязательным для дифференцировки лактотрофов или гонадотрофов.

Описание гена ЭР- β и анализ его распределения в тканях человека показывает его широкую распространенность [20]. Необходимы исследования для разделенного изучения генов обоих типов ЭР, чтобы определить роль ЭР в процессе дифференцировки клеток гипофиза. Пока же можно считать, что эстрогены являются фактором роста лактотрофов. Известно, что лактотрофы пролиферируют в ходе беременности [10, 23], и мелкие аденомы в ходе беременности могут расти [11]. Лечение эстрогенами способствует развитию лактотропной аденомы у транссексуалов [42]. До тех пор пока Pit-1 не был признан регулятором репликации ДНК и клеточной пролиферации [16], клеточно-специфическая экспрессия ЭР в аденомах гипофиза человека предполагала позитивную роль этого транскрипционного фактора не только в определении клеточного фенотипа и гормональной активности опухолей, но и в регуляции их роста.

Недостаточность функциональной активности гипофиза может возникать как в детском, так и в зрелом возрасте. У детей причиной нарушения секреции гормонов гипоталамо-гипофизарной систе-

мы чаще являются генетические нарушения. У взрослых гипопитуитаризм возникает в результате селлярных или параселлярных опухолей, воспалительных процессов различной этиологии, аутоиммунных деструкций как в гипоталамо-гипофизарной области, так и в области гипофизарного стебля.

Врожденный множественный дефицит гормонов аденогипофиза рассматривается в настоящее время как генетически гетерогенное заболевание. Мутация гена Pit-1, которая ведет к недостаточной продукции гормона роста, пролактина и тиреотропина, сопровождается полиморфизмом клинических проявлений. Мутация гена Prop-1 дополнительно к указанным гормонам приводит к дефициту гонадотропинов.

Эпидемиологические и клинические данные свидетельствуют о том, что наличие специфических стероидсвязывающих белков коррелирует с клиническим ответом на гормональную терапию в 70% случаев рака груди.

Настоящее сообщение показывает, что большая часть аденом гипофиза экспрессируют клеточные (цитоплазматические и ядерные) рецепторы половых гормонов, показывая роль этих гормонов в контроле гипофизарных опухолей и/или пролиферации. Данные литературы и наши данные показывают наличие рецепторов эстрадиола, прогестерона, а также андрогенов в исследованных опухолях. Особый интерес представляют доказательства наличия рецепторов к андрогенам в ядерной фракции, что было весьма спорным до настоящего времени.

Рецепторы в субклеточных фракциях могут быть рассмотрены в случае идентификации опухоли в клетках аденогипофиза. Особенно важно знать соотношение рецепторов к половым гормонам в цитоплазматической и ядерной фракции. Дискуссионным остается вопрос о зависимости этого показателя от концентрации половых гормонов в крови. До сих пор такая взаимозависимость четко не показана, особенно если учесть фактор отсутствия данных о наличии и распределении исследованных рецепторов в интактных гипофизах человека. В опытах на животных показано наличие 3 типов клеточных рецепторов в аденогипофизе (ЭР, прогестероновых и андрогенных рецепторов) и то, что их концентрация и распределение определяются содержанием соответствующих половых гормонов — эстрогенов, прогестерона и андрогенов. Особенно это характерно для ядерных рецепторов [34]. Такая комплексная регуляция объясняет тот факт, что экспрессия клеточных рецепторов *in vivo* определяется полом, возрастом, стадией полового цикла, кастрацией или заместительной гормональной терапией и одновременно объясняет отсутствие четких коррелятивных связей между концентрацией половых гормонов в крови и наличием соответствующих им рецепторов в аденогипофизарных клетках при патологических состояниях. Показательно отсутствие андрогенных рецепторов в цитозольной фракции аденом гонадотропных клеток, тогда как в нормальных гонадотропных клетках эти рецепторы обнаружены. Этот факт можно объяснить тем, что у таких пациентов большая

часть андрогенных рецепторов локализована в ядерной фракции опухолей гонадотропных клеток.

Высокая концентрация клеточных рецепторов к половым гормонам в опухолевых клетках аденогипофиза подтверждает участие андрогенов и прогестерона наравне с эстрогенами в патогенезе и развитии опухолей гипофиза. Влияние гормонов может быть как прямым, так и опосредованным, например действие эстрогенов на кровоснабжение аденогипофиза [60], вызывающее геморрагии и некроз гипофизарных аденом при лечении эстрогенами [53]. Высокая экспрессия ЭР обнаружена при геморрагических опухолях, а также у женщин, оперированных в *post-partum-period*, с высоким содержанием эстрогенов, который отмечен в период беременности. Стероиды также могут модулировать клеточную пролиферацию на рецепторном уровне [15]. Отмечена повышенная митотическая активность эстрадиол-рецепторных опухолевых клеток [55].

Изложенные нами данные о чувствительности опухолевых клеток к половым гормонам важны как с физиологической, так и с терапевтической точки зрения. Можно предположить, что вторичный гипогонадизм, вызванный опухолью, может быть в некоторых случаях следствием стероидного окружения, которое становится благоприятным для развития опухоли. Так, у мужчин с опухолью гипофиза низкий уровень тестостерона может опосредованно способствовать клеточной пролиферации за счет повышенной экспрессии ЭР и поддерживать физиологически тормозное действие андрогенов на клеточную пролиферацию. С другой стороны, клиницисты должны настороженно относиться к возможным эффектам стероидов и антистероидных препаратов, применяемых для лечения опухолей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабичев В. Н., Марова Е. И., Кузнецова Т. А. и др. // Бюл. экспер. биол. — 2001. — Т. 131, № 4. — С. 369—372.
2. Дедов И. И., Вакс В. В. // Актуальные проблемы нейроэндокринологии. — М., 2003. — С. 41—55.
3. Кедрова В. М., Орлова Л. В. // Современные методы в биохимии. — М., 1968. — С. 59—71.
4. Кушлинский Н. Е., Соловьев Ю. Н., Трапезников Н. Н. // 2-й Российский конгресс по патофизиологии. — М., 2000. — С. 165.
5. Марова Е. И. // Заместительная терапия гипоталамо-гипофизарной недостаточности. — М., 2001. — С. 17—21.
6. Мельниченко Г. А., Иловайская И. А., Бутрова С. А. // Актуальные проблемы нейроэндокринологии. — М., 2003. — С. 56—58.
7. Розен В. Б., Смирнов А. Н. Рецепторы и стероидные гормоны. — М., 1981. — С. 311.
8. Anderson J. N., Clark J. H., Peck E. J. // *Biochem. J.* — 1972. — Vol. 126. — P. 561—567.
9. Asa S. L., Ezzat S. // *Endocr. Rev.* — 1998. — Vol. 19. — P. 798—827.
10. Asa S. L., Penz G., Kovacs K., Ezrin C. // *Arch. Pathol. Lab. Med.* — 1982. — Vol. 106. — P. 360—363.
11. Blackwell R. E. // *Fertil. and Steril.* — 1985. — Vol. 43. — P. 5—16.
12. Brentani M. M., Lopes M. T., Martins V. R., Plese J. P. // *Clin. Neuropharmacol.* — 1984. — Vol. 7, N 4. — P. 347—350.
13. Burton K. // *Biochem. J.* — 1956. — Vol. 62. — P. 561—567.
14. de Canpos Gutierrez J. M., Duce F., Lopes G. et al. // *Rev. Esp. Oncol.* — 1984. — Vol. 31, N 2. — P. 289—297.
15. Caronti B., Palladini G., Bevilacqua M. G. // *Tumor Biol.* — 1993. — Vol. 14. — P. 59—68.

16. Casrillo J.-L., Theill L. E., Karin M. // Science. — 1991. — Vol. 253. — P. 197–199.
17. Chaidarun S. S., Klibanski A., Alexander J. M. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 82. — P. 1058–1065.
18. Chu S., Fuller P. // J. Mol. Cell. Endocrinol. — 1997. — Vol. 132. — P. 195–199.
19. Couse J. F., Curtis S. W., Washburn T. F. et al. // Biochem. Soc. Trans. — 1995. — Vol. 23. — P. 925–935.
20. Enmark E., Peltto-Huikko M., Grandien K. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 82. — P. 4258–4265.
21. Frantz A. G., Kleinberg D. L., Noel G. L. // Recent Progr. Horm. Res. — 1972. — Vol. 28. — P. 527–590.
22. Frawley L. S. // Trends Endocrinol. Metab. — 1989. — Vol. 1. — P. 31–34.
23. Frawley L. S., Boockfor F. R., Hoefler J. P. // Endocrinology. — 1985. — Vol. 116. — P. 734–737.
24. Friend K. E., Hartman M. L., Pezzoli S. S. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1996. — Vol. 81. — P. 2250–2256.
25. Friend K. E., Chion Y. K., Lopes M. B. S. et al. // Endocr. Pathol. — 1997. — Vol. 8, N 2. — P. 91–108.
26. Fujimoto M., Yoshino E., Hirakawa K. et al. // Clin. Neuropatharmacol. — 1984. — Vol. 7, N 4. — P. 357–362.
27. Fugua S. A. W., Fitzgerald S. D., Allred D. C. et al. // Cancer Res. — 1992. — Vol. 52. — P. 483–486.
28. Glick R. P., Molteni A., Fors E. M. // Neurosurgery. — 1983. — Vol. 13. — P. 513–519.
29. Gooren L. J., Assies H., Asscheman H. et al. // J. Clin. Endocrinol. — 1988. — Vol. 66. — P. 440–446.
30. Green S. P., Byer D. P., Walker M. D. et al. // Cancer Treat. Rep. — 1983. — Vol. 67. — P. 121–137.
31. Grossman A., Besser G. M. // Br. Med. J. — 1985. — Vol. 290. — P. 182–184.
32. Guner M., Freshney R. J., Morgan D. et al. // Br. J. Cancer. — 1977. — Vol. 35. — P. 439–447.
33. Haas J. F., Janisch W., Staneczak W. // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. — 1986. — Vol. 49. — P. 874–880.
34. Handa R., Rodriguez E. W. // Neuroendocrinology. — 1991. — Vol. 53. — P. 12–19.
35. Hang E., Cautvit K. M. // Endocrinology. — 1976. — Vol. 99. — P. 1482–1499.
36. Jaffrain-Rea M. L., Petrangeli E., Ortalani F. et al. // J. Endocrinol. — 1996. — Vol. 151. — P. 175–184.
37. Kalra P. S., Fawcett C. P., Krulich L., McCann S. M. // Endocrinology. — 1973. — Vol. 92. — P. 1256–1268.
38. Kaptani G. J., Simmons N. E., Alden T. D. et al. // J. Endocrinol. — 1996. — Vol. 151, N 2. — P. 175–184.
39. Keefer D. A., Stumpf W. E., Petrusz P. // Cell Tissue Res. — 1976. — Vol. 166. — P. 25–35.
40. Klotz D. M., Castles C. G., Fugua S. A. et al. // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 1995. — Vol. 210. — P. 609–615.
41. Knerich R., Scerrati M., Butti G. et al. // Brain Oncol. — Dordrecht, 1987. — P. 159–163.
42. Kovacs K., Stefaneanu L., Ezzat S., Smyth H. S. // Arch. Pathol. Lab. Med. — 1994. — Vol. 118. — P. 562–565.
43. Kuiper G. G., Carlsson B., Grandien K. et al. // Endocrinology. — 1997. — Vol. 138. — P. 863–870.
44. de Lean A., Ferland L., Drouin J. et al. // Endocrinology. — 1977. — Vol. 100. — P. 1496–1504.
45. Lubahn D. B., Moyer J. S., Golding T. S. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1993. — Vol. 90. — P. 11262–11266.
46. Markwalder T. M., Zava D. T., Markwalder R. V. // Surg. Neurol. — 1983. — Vol. 20. — P. 263.
47. Martinez R., Marcos M. L., Figueras A., Vaquero J. // Clin. Neuropharmacol. — 1984. — Vol. 7, N 4. — P. 338–342.
48. McGuire W. L., Carbone P. P., Sears M. E. et al. // Estrogen Receptors in Human Breast Cancer. — New York, 1975. — P. 1–7.
49. Nicoll C. S., Meites J. // Endocrinology. — 1962. — Vol. 70. — P. 272–276.
50. Paech K., Webb P., Kuiper G. G. J. M. et al. // Science. — 1997. — Vol. 277. — P. 1508–1510.
51. Paoletti P., Butti G., Zibera C. et al. // J. Neurosurg. — 1990. — Vol. 73, N 5. — P. 736–742.
52. Parker M. G., Arbuckle N., Dauvois S. et al. // Ann. N. Y. Acad. Sci. — 1993. — Vol. 684. — P. 119–126.
53. Peillon F., Vila-Porcile E., Oliver L., Racadot J. // Ann. Endocrinol. — 1970. — Vol. 31. — P. 259–270.
54. Petersen D. N., Tkalecic G. T., Koza-Taylor P. H. et al. // Endocrinology. — 1998. — Vol. 139. — P. 1082–1092.
55. Pinchon M. F., Bression D., Peillon F., Milgrom E. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1980. — Vol. 51. — P. 897–902.
56. Poisson M., Pertuiset B. F., Yauw J. J. et al. // J. Neurooncol. — 1983. — Vol. 1. — P. 179–189.
57. Rengachary S. S., Tilzer L. L. // J. Surg. Res. — 1981. — Vol. 31. — P. 447–455.
58. Robustelli della Cuna G., Zibera C., Fortunati D. et al. // Minerva Med. — 1984. — Vol. 75, N 21. — P. 1287–1292.
59. Roelvink N. C., Kamphorst W., van Alphen H. A., Rao B. R. // Arch. Neurol. — 1987. — Vol. 44, N 2. — P. 209–215.
60. Schechter J., Ahmad N., Elias K., Weiner R. // Am. J. Anat. — 1987. — Vol. 179. — P. 315–323.
61. Scully K. M., Gliberman A. S., Lindzey J. et al. // Mol. Endocrinol. — 1997. — Vol. 11. — P. 674–681.
62. Shin S. H., Aiken R. B., Roberts R., Howitt C. // J. Endocrinol. — 1974. — Vol. 63. — P. 257.
63. Shupnik M. A., Weinmann C. M., Notides A. C., Chin W. W. // J. Biol. Chem. — 1989. — Vol. 264. — P. 80–86.
64. Shupnik M. A., Pitt L. K., Soh A. Y. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83. — P. 3965–3972.
65. Sica G., Zibera C., Ranelletti F. O. et al. // J. Neurosurg. Sci. — 1989. — Vol. 33, N 1. — P. 71–75.
66. Smith E. R., Boyd J., Frank G. R. et al. // N. Engl. J. Med. — 1994. — Vol. 331. — P. 1956–1961.
67. Snyder P. J. // Endocr. Rev. — 1985. — Vol. 6. — P. 1985.
68. Spady T. J., McComb R. D., Shull J. D. // The Endocrine Society: Program Abstracts. — New Orleans, 1998. — P. 126.
69. Stefaneanu L., Kovacs K. // Med. Sci. Res. — 1988. — Vol. 16. — P. 449–450.
70. Stefaneanu L., Kovacs K., Lloyd R. V. et al. // Virchows Arch. B. — 1992. — Vol. 62. — P. 291–296.
71. Stefaneanu L., Kovacs K., Horvath E. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1994. — Vol. 78. — P. 83–88.
72. Stefaneanu L. // Pituitary. — 1999. — Vol. 1, N 2. — P. 91–98.
73. Stojkovic R., Jovancevic M., Santel D. J. et al. // Cancer. — 1990. — Vol. 65. — P. 1968–1970.
74. Stumpf W. E., Sar M. // Receptors and Mechanism of Action of Steroid Hormone / Ed. J. R. Pasqualini. — New York, 1976. — P. 41–84.
75. Tremblay G. B., Tremblay A., Copeland N. G. et al. // Mol. Endocrinol. — 1997. — Vol. 1. — P. 353–365.
76. Tremblay A., Tremblay G. M., Labrie C. et al. // Endocrinology. — 1998. — Vol. 139. — P. 111–118.
77. Vaquero J., Marcos M. L., Matinez R. et al. // Surg. Neurol. — 1983. — Vol. 19. — P. 11–13.
78. Vladusic E. A., Hornby A. E., Guerravladusic F. K., Lupu R. // Cancer Res. — 1998. — Vol. 58. — P. 210–214.
79. West B., Dannies P. S. // Endocrinology. — 1980. — Vol. 106. — P. 1108–1113.
80. Whittle J. R., Hawkins R. A., Miller J. D. // Eur. J. Surg. Oncol. — 1987. — Vol. 13, N 4. — P. 303–307.
81. Zafar M., Ezzat S., Ramyar L. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1994. — Vol. 78, N 6. — P. 1497–1504.
82. Zafar M., Ezzat S., Ramyar L. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1995. — Vol. 80. — P. 3621–3627.