

# Thyroid International

2 | 2008

редактор: Питер Смит (Дублин)

издатель: компания Мерк KGaA, Дармштадт, Германия  
В России при поддержке компании «Никомед»



Материалы 78-го ежегодного съезда  
Американской Тиреоидологической Ассоциации

Стивен Спаулдинг, Питер Смит



NYCOMED

Материалы 78-го ежегодного съезда  
Американской  
Тиреоидологической Ассоциации

Стивен Спаулдинг, Питер Смит

Перевод В.В. Фадеева

# Thyroid International

редактор: Питер Смит (Дублин)

В России издается при поддержке компании «Никомед».

Серия публикаций компании Мерк KGaA, Дармштадт, Германия.

В серии публикуются работы крупных международных экспертов в области тиреоидологии с целью передачи обширного опыта, накопленного авторами в их области, широкому кругу врачей, сталкивающихся с проблемами диагностики и лечения заболеваний щитовидной железы.

Ответственная за издание со стороны фирмы Мерк KGaA, Дармштадт, Германия:  
Зигрид Бутц (Sigrid Butz, M.D.).

Thyroid international 2 – 2008

Merck KGaA, Darmstadt, Germany –  
D-64271 Darmstadt

В России при поддержке компании «Никомед»

ISSN 0946-5464

## Thyroid International (на русском языке)

В России – под редакцией профессора  
В.В. Фадеева

Ответственная за издание от компании  
«Никомед»:

менеджер по эндокринологии И.Р. Федак

Обложка: Манхэттен

## Материалы 78-го ежегодного съезда Американской Тиреологической Ассоциации

5-10 октября 2007 года прошёл 78 ежегодный съезд Американской Тиреологической Ассоциации (АТА) в Нью-Йорке, собравший около 1300 участников. Как это всегда бывает на съездах АТА, программа проверила запас жизненных сил и энтузиазм участников своими сессиями для рано приехавших, начинавшихся в 6.30 утра, и послеобеденными заседаниями, продолжавшимися до вечера. Несмотря на интенсивную программу, все сессии собирали много участников, что отражает высокий уровень сделанных презентаций. Основные пленарные премиальные лекции были прочитаны Ken Burman (Вашингтон), Yuri Nikiforov (Питсбург) и Paul Walfish (Торонто). Кроме того, программа включала трансатлантический симпозиум по проблеме йодного дефицита, проведенный совместно с ICCIDD, на который был направлен адрес Kul Gautam – секретаря генеральной ассамблеи ООН, от-

метивший важность всё ещё сохраняющейся проблемы йододефицитных заболеваний. Культурная программа включала церемонию открытия и галла-банкет в отеле Шератон. Во время банкета была вручена премия АТА за выдающиеся достижения Robert D. Utiger (Бостон) и John V. Stanbury. Медаль за достижения в области патофизиологии щитовидной железы была вручена Jerome M. Hershman (Лос-Анджелес). В целом, съезд прошёл очень удачно, что является заслугой оргкомитета во главе с Peter Kopp и Michael McDermott, а также президента АТА David Cooper, секретаря Greg Brent и особенно Bobbi Smith. Этот обзор составлен Stephen Spaulding и представляет преимущественно его интересы и не обсуждает все проблемы, затронутые на съезде. Рефераты всех докладов были опубликованы в журнале «Thyroid» (Vol. 17, Suppl. 1) и на сайте <http://www.liebertonline.com/toc/thy/17/s1>.

Peter Smyth  
Главный редактор Thyroid International

## Предварительные симпозиумы

Первый предварительный симпозиум назывался «Рекомендации АТА применительно к локализованному раку ЩЖ» и модерировался David Cooper (Балтимор). Ян Хэй и Пол Ладенсон приводили свои аргументы за и против использования радиоактивного йода при папиллярном раке ЩЖ низкого риска. После их презентаций модератор представил свои собственные клинические случаи, при этом слушателям предлагалось голосовать за или против того или иного лечебного подхода. Несмотря на то, что дискуссии оказались неплодотворными, большая часть аудитории предпочла использовать аблативную терапию радиоактивным йодом, на которой настаивал Пол Ладенсон.

Второй предварительный симпозиум, который назывался «Проблемы лечения субклинического гипотиреоза», модерировал Woody Sistrunk. Презентацию «Скрининг или активный поиск» сделала Anne Cappola, при этом были даны дефиниции и были охарактеризованы отличия этих двух подходов. Скрининг подразумевает обследование популяции, в которой не подозревается заболевание. С другой стороны, активный поиск или диагностический поиск подразумевает обследование лиц, у которых есть какие-то симптомы или проявления заболевания. Докладчик показала, что между этими двумя понятиями в отношении гипотиреоза можно легко запутаться и заключила, что из её кабинета сложно уйти, не получив направления на определение уровня ТТГ, при этом изложила стратегию для случаев, когда ТТГ окажется не в норме. E. Chester Ridgway (Денвер) сделал доклад на всё ещё актуальную тему «Субклинический гипотиреоз – лечить или нет?». Обсудив возможные причины гипотиреоза, докладчик сделал обзор публикаций и рекомендаций в отношении преимуществ и недостатков назначения заместительной терапии, сделав заключение о том, что она показана при ТТГ большем 10 мЕд/л, тогда как данные о целесообразности заместительной терапии при субклиническом гипотиреозе (ТТГ 4,0 – 10,0 мЕд/л) весьма противоречивы. Принятию решения о лечении субклинического гипотиреоза может способство-

вать включение в систематические обзоры большего числа рандомизированных исследований.

Mary Samuels (Портленд) в дискуссии о гипотиреозе у пожилых пациентов подчеркнула вариабельность его распространенности в этой группе лиц по данным опубликованных исследований (от 0,6–3,0% до 7% у очень пожилых людей). Отмечена сложность диагностики гипотиреоза у пожилых вследствие большого количества сопутствующих заболеваний. Несмотря на это, было показано, что пожилые пациенты с гипотиреозом предъявляют те же жалобы, что и молодые. Хотя хорошо известны данные о том, что субклинический гипотиреоз со временем может прогрессировать до явного, указывалось, что с назначением заместительной терапии при субклиническом гипотиреозе не следует спешить, поскольку ТТГ очень часто нормализуется самопроизвольно.

Симпозиум «Беременность и заболевания щитовидной железы» был организован Robert Smallridge (Джэксонвилл). Roberto Negro (Италия) сделал обзор исследований о влиянии гипотиреоза и носительства антител к ЩЖ (АТ-ТПО) на исходы беременности. Хотя значимых отличий в вероятности наступления беременности у женщин с гипотиреозом и в контрольной группе нет, в первой группе значительно выше вероятность выкидыша. Тоже касается носительства АТ-ТПО. Кроме того, среди носительниц АТ-ТПО повышена распространенность привычного невынашивания беременности, хотя и непонятно, связано это с дефицитом тиреоидных гормонов или носит аутоиммунный генез. Высокий уровень ТТГ без сомнения сопровождается повышенным риском прерывания беременности, и это можно сказать даже о минимальном повышении этого показателя (> 2,5 мЕд/л). По некоторым данным, риск выкидыша уменьшается и в том случае, когда L-T<sub>4</sub> назначается носительницам АТ-ТПО без нарушений функции ЩЖ.

Lynn Barbour (Денвер) в своем докладе о тиреотоксикозе во время беременности предостерегла от передозировки препаратами L-T<sub>4</sub>, кото-

рая может привести к подавлению функции тиреотрофов плода, в результате чего может развиться транзиторный вторичный гипотиреоз. По мнению докладчика, лечение субклинического тиреотоксикоза во время беременности имеет смысл достаточно редко. То же самое касается гестационного гипертиреоза, даже если он сочетается со рвотой беременных. В том случае, когда во время беременности назначена тиреостатическая терапия, необходима тщательная титрация дозы пропилтиоурацила (ПТУ). Контрольным параметром при этом является высоконормальный уровень св. Т<sub>4</sub>. Передозировка может обусловить гипотиреоз у плода и новорожденного, в связи с чем необходим баланс риска неонатального тиреотоксикоза, обусловленного материнскими стимулирующими антителами к рецептору ТТГ, и риском гипотиреоза, индуцированного ПТУ.

В последнем докладе, который был сделан **Alex Stagnaro-Green** (Нью-Йорк), было показано, что данные о распространенности послеродового тиреоидита (ПТ) во многом зависят от того, в какие сроки предпринят скрининг нарушений функции ЩЖ. Так, по обобщенным данным, в 45% случаев при ПТ развивается одна только гипотиреодная фаза, в 21% случаев она следует после транзиторного тиреотоксикоза и в 34% случаев ПТ представлен только тиреотоксической фазой. Наибольшая распространенность ПТ выявлена среди женщин с сахарным диабетом I типа. Докладчик обсудил прогностическое значение носительства АТ-ТПО и высокую вероятность развития ПТ при последующих беременностях. Кроме того, отмечено, что в отдаленном прогнозе у женщин, перенесших ПТ, высока вероятность развития стойкого гипотиреоза.

Ещё один симпозиум был посвящен «Визуализирующим методикам для мониторинга рака ЩЖ». **Bryan McIver** (Рочестер) обсуждал место различных методов, которые могут дополнить УЗИ в первичной диагностике и при последующем наблюдении пациентов с высокодифференцированным раком ЩЖ (ВДРЩЖ). Докладчик представил критерии низкого промежуточного и высокого риска и показал значение различных методов для оценки стадии ВДРЩЖ, а также

иерархию методов лечения метастатической стадии заболевания. Использование УЗИ совместно с определением уровня тиреоглобулина (ТГ) является базовым методом наблюдения пациентов с низким и промежуточным риском, тогда как больший риск, а также более агрессивные и ТГ-позитивные опухоли могут потребовать более сложные протоколы визуализации, включающие КТ, ПЭТ и МРТ.

**Douglas Van Nostrand** (Вашингтон) сделал доклад о сложностях и «подводных камнях», с которыми можно столкнуться при интерпретации визуализирующих методов при раке ЩЖ. Наиболее оптимально использование изображений высокого разрешения, которое при необходимости подразумевает установку радиоактивного или атомарного маркера на кожу, поскольку реальная локализация очагов захвата часто искажается. Кроме того, было отмечено, что захват радиоактивного йода в кровяной пул, молочную железу, мочевой пузырь, желудок, нос и слюнные железы может стать причиной ошибки. Исходные сканы желательнее интерпретировать до того, как пациент покинет клинику, для того, чтобы решить на месте, нужно ли повторное исследование с большим разрешением. В ряде случаев, самого по себе некоторого ожидания или сканирования в косой проекции оказывается достаточно для улучшения качества изображения. Иногда глоток воды позволяют смыть радиоактивную слюну из пищевода, лимонный сок может способствовать выходу слюны из слюнных желез, а слабительное может ускорить элиминацию радиоактивного йода через желудочно-кишечный тракт.

В заключении **Ravinder Grewal** (Нью-Йорк) описал возможности новой визуализирующей методики СПЕКТ-КТ (single photon emission computed tomography – однопротонная эмиссионная компьютерная томография), которая представляет собой комбинацию гамма-сканера и КТ-сканера. СПЕКТ-КТ позволяет визуализировать очаги, не захватывающие йод, и точно анатомически их локализовать, что может оказаться весьма ценным для выявления метастазов. Кроме того, помимо локализации метастаза, СПЕКТ-КТ позволяет оценить его дозиметрические характеристики.

## Премиальные лекции

### Премия Пола Старра (Paul Starr)

**Ken Burman** (Вашингтон) в своей премиальной лекции сделал обзор недавних достижений в изучении рака ЩЖ. Различные гистологические варианты рака ЩЖ отличаются по прогнозу: высококлеточный вариант имеет худший прогноз, тогда как фолликулярный вариант – наоборот лучший. Сосудистая инвазия сопровождается существенно худшим прогнозом в отношении риска отдаленных метастазов. Кроме того, докладчик представил биохимические особенности отдельных вариантов рака ЩЖ. Активированная протеинкиназа (АКТ) может фосфорилировать RAF, инактивируя регуляторный путь MEK–ERK. Повышенная активность АКТ обнаружена в большинстве типов рака ЩЖ, но она редко встречается при фолликулярных аденомах. Повышение активности различных тирозин-киназ было описано при ряде форм рака ЩЖ. Это может происходить вследствие повышения экспрессии соответствующих генов или вследствие снижения активности белков, подавляющих активность тирозин-киназ. В опухолях, содержащих клетки, потерявшие клеточную полярность и внутриклеточную адгезию, выявлено отсутствие e-кадгерина, который обеспечивает поступление в ядро  $\beta$ -катенина, активирующего гены различных регуляторных каскадов. Эти проявления эпителиально-мезенхимальной трансформации, вероятно, обуславливают инвазивность опухоли и её способность давать отдаленные метастазы.

### Премия Ван Метера

Премия Ван Метера (Van Meter Award) была присуждена **Yuri Nikiforov** (Питсбург) за изучение рака ЩЖ, индуцированного радиоактивным йодом. Во время чернобыльской аварии около миллиона детей могли иметь тот или иной риск от воздействия около 4 млн. Кюри  $^{131}\text{I}$ , выброшенного в атмосферу. Драматическое увеличение заболеваемости раком ЩЖ началось спустя 4 года. Наиболее значимым результатом проведенных исследований было то, что самой частой

генетической аномалией, ассоциированной с радиационно индуцированным папиллярным раком ЩЖ, оказались хромосомные перестановки, а не точечные мутации. Наиболее частая перестановка (между RET-протоонкогеном и генами гистона H4 – оба локализованы на 10-ой хромосоме) была обнаружена в 80% случаев радиационно-индуцированных папиллярных карцином. Второй по частоте находкой оказалось смещение рамки считывания в BRAF/AKAP9 на 7 хромосоме. Примерно в 10% раков, развившихся после облучения, была выявлена перестановка BRAF/AKAP9, тогда как наиболее частым генетическим дефектом, обнаруживаемым при спорадических раках, являются мутации в гене BRAF (около 40%). Хотя при раке ЩЖ были обнаружены различные мутации, вероятно большинство из них тем или иным образом обуславливают активацию каскада MEK-ERK (митоген активирующие протеин-киназы или экстрацеллюлярные сигнал-регулируемые киназы). Nikiforov представил данные о том, что ДНК находится в виде очень крупных петель и каждая хромосома занимает свое специфическое место в ядре. Когда в ДНК происходит разрыв двойной спирали, комплекс белков, который участвует в образовании одинарных цепей, также может способствовать процессу хромосомных перестановок. Nikiforov смоделировал недостаток эндонуклеаз после рентгеновского облучения клеток и показал, что хромосомные перестановки происходят только в то время, когда ДНК представлена двойной спиралью, при этом переставляются либо регионы генов RET и H4, либо генов RET и ELE1.

### Клинические перспективы фундаментальных исследований

**Antonio Bianco** (Бостон) в своей лекции «Роль тиреоидных гормонов в регуляции метаболизма» сделал обзор современных представлений о роли дейодиназ (ДЙ) в жировом обмене, в частности ДЙ 2 типа (ДЙ-2) для бурой жировой ткани. Субклеточное распределение ДЙ предподре-

деляет способность клеток отвечать на Т4: ДЙ-1 локализуется на плазматической мембране, тогда как ДЙ-2 – в эндоплазматическом ретикулуме около ядра. Таким образом, Т3, образующийся благодаря действию ДЙ-2, более эффективно проникает в ядро по сравнению с Т3, образующимся под действием ДЙ-1 на поверхности клетки. Докладчик описал влияние желчных кислот на обмен тиреоидных гормонов. Желчные кислоты, поступающие из кишечника, поступают в системный кровоток и повышают термогенез. TGR5 представляет собой белок, связывающий желчные кислоты, который обнаружен в бурой жировой ткани. Было показано, что литохолевая и таурохолевая кислоты являются наиболее мощными активаторами ДЙ-2 в бурой жировой ткани. Назначение жировой диеты мышам, лишенным TGR5, приводит к большей прибавке веса, чем у нормальных мышей. В преадипоцитах желчные кислоты могут не только изменять метаболизм, но и способствовать их дифференцировке в зрелые жировые клетки.

### Историческая зарисовка

**Arthur Schneider** (Чикаго) представил историческую зарисовку на тему «Радиация, Луи Гемпельманн и рак щитовидной железы». Речь пошла об истории изучения ионизирующей радиации, приведшей к изобретению атомной бомбы, а также ряда диагностических и лечебных методов прошлых лет. Многие из этих старых методов, как показало последующее изучение, повышали риск развития рака ЩЖ. Были описаны ранние исследования Дафи и Фитцджеральда, изучавшие дозозависимые кривые развития радиационно индуцированного рака ЩЖ, а также соотношение рисков при облучении от внешнего и внутреннего источника. В числе прочего было показано, что для точной оценки риска развития радиационно индуцированного рака необходимы длительные исследования, продолжительностью до 30–40 лет.

### Лучшие лекции Сидни Ингбара

На этот раз эта лекция была прочитана **Paul Walfish** (Торонто) и называлась «Эффекты тиреоидных гормонов: вторая Одиссея». В ней был представлен обзор различных малоизвестных аспектов клинической и лабораторной тиреоидологии.

### Клинический симпозиум Артура Баумана по лечению рака щитовидной железы

На этом симпозиуме, который модерировал **Sebastiano Filetti** (Рим), **Robert McIntyre** (Денвер) сделал доклад, посвященный оптимизации первичного хирургического лечения рака ЩЖ. Он противопоставил более агрессивную тактику в плане профилактической лимфаденэктомии, которой придерживаются в Японии, по сравнению с более консервативной тактикой в США и Европе. Докладчик подчеркнул достаточно невысокий уровень доказательности целесообразности центральной лимфаденэктомии с удалением 5–25 лимфоузлов.

**Richard Kloos** (Колумбус) сделал доклад об оптимизации радиойодтерапии (РЙТ) и обсудил последние рекомендации АТА по выбору активности, варьирующей в пределах 100–300 мКи. При низком риске пациенту рекомендуется назначить 30–100 мКи, при среднем риске – 100–200 мКи, при лёгочных метастазах 100–300 мКи. Был поставлен вопрос: откуда появились эти конкретные цифры? Далее обсуждались проблемы опухолевой дозиметрии, при этом подчеркивалось, что назначение больших доз несет определенный риск достаточно серьезных осложнений. Докладчик высказался за индивидуальную дозиметрию, базирующуюся на диагностическом сканировании в сочетании с расчётом захвата <sup>131</sup>I.

**Stevan Sherman** (Хьюстон) представил в своем докладе перспективные методы лечения рака ЩЖ. В первую очередь, речь шла об опухолях и отдаленных метастазах, рефрактерных к <sup>131</sup>I, а также о лечении медуллярного рака ЩЖ. Получающие развитие методы лечения направлены на вовлеченные в патогенез рака внутриклеточные сигнальные каскады, клеточный цикл, апоптоз, эпигенетические модификации. К ним относятся ингибиторы протеинкиназ каскада VEGF, RET и BRAF, а также деметилирующие агенты и ингибиторы гистон-деацетилазы. Докладчик отметил, что в перспективе необходимо разработать комбинированную терапию с учетом индивидуальных особенностей опухоли.



## Клинические симпозиумы

### Обследование пациентов с узловым зобом

**Erik Alexander** (Бостон) представил данные о значительном росте выявляемости узлового зоба, особенно среди пожилых пациентов и по данным аутопсийных исследований. Докладчик заключил, что «чем больше мы ищем, тем больше находим». Далее он попытался ответить на вопрос, какая часть узлов является раком ЩЖ. Оказалось, что этот процент существенно зависит от возраста и был несколько более велик для лиц моложе 30 лет. Оценить эту вероятность для лиц старше 60 лет оказалось наиболее сложно. Кроме того, обсуждалась оправданность определения показаний к ТАБ, начиная с узлов более 1 см.

Основной темой доклада **Susan Mandel** (Филадельфия) были вопрос «Когда пунктировать узел, а когда нет?». В качестве критериев обсуждались размер узла, его сонографические характеристики и клинические данные. В след за предыдущим докладчиком было отмечено, что принятым критичным является диаметр 1 см, тем не менее, отличия между разными исследователями по измерению размера узла составляют 20%, а его объема 50%. Кроме того, при узловом зобе морфологическая и клиническая значимость могут существенно различаться. Сонографические характеристики узла могут иметь большое значение и УЗИ, имея в этом плане небольшую чувствительность, может обладать высоким предикторным значением.

**Bryan Haugen** (Аврора) сделал доклад о молекулярном профилировании рака ЩЖ. Молекулярные маркеры были подразделены на те, которые могут использоваться в диагностике, оценке прогрессирования опухоли, а также на те, которые могут быть вовлечены в патогенез и те, на которые могут быть направлены лечебные воздействия. Одной из основных диагностических проблем остается дифференциаль-

ная диагностика фолликулярной аденомы и фолликулярной карциномы. Эта и ряд других проблем требует идентификации отличий в экспрессии отдельных белков, отличающейся в опухолевых и нормальных клетках. Предлагаемые на сегодняшний день маркеры, определяемые при помощи иммунохимических технологий, не достаточно чувствительны и специфичны. Перспективным для поиска новых опухолевых маркеров может быть использование геномных и протеомных методов.

### Лекция при поддержке компании Эббот

**Craig Thompson** (Филадельфия) в своем докладе «Программированная гибель клеток как метод, направленный на улучшение лечения рака ЩЖ» описал регуляцию ангиогенеза и того, как клетка приобретает способность существования независимо от нутриентов и факторов роста. В нормальной клетке значительное уменьшение числа транспортеров нутриентов приводит к биоэнергетическому спаду. Онкогенный стресс с уменьшением соотношения АТФ/АДФ является важнейшим фактором апоптоза. Сигнальные пути способствуют захвату клеткой глюкозы, которая последовательно конвертируется в лактат и экскретируется. Как мутации, так и местные окружающие факторы способствуют усилению захвата глюкозы клетками рака ЩЖ. Другие факторы, такие как воспаление и потеря супрессора Р53, непосредственно вовлечены в апоптоз. Эти данные стимулировали исследования по разработке препаратов, которые бы могли конкурировать с  $^{131}\text{I}$  в лечении рака ЩЖ.

### Генетика рака щитовидной железы

Активация сигнального пути MAP-киназы происходит в клетках многих злокачественных опухолей. **Mingzhao Xing** (Baltimore) описал, каким образом мутация BRAF приводит к фосфорилированию MEK-1 и -2, которые последовательно фосфорилируют и активируют ERK-1 и -2, после

чего нарушается активность многих ядерных белков, вовлеченных в пролиферацию. Точечная мутация T1799A, вероятно, является наиболее частой среди других многочисленных мутаций BRAF, обнаруженных при папиллярном РЩЖ, при этом мутации BRAF не были выявлены при фолликулярном РЩЖ. Несмотря на наличие некоторых региональных и этнических отличий, папиллярные раки, содержащие мутацию BRAF, как правило, ассоциированы с большим риском экстраклеточного распространения, метастазирования и персистенции опухоли. Кроме того, папиллярные раки с мутацией BRAF, ассоциированы с гиперэкспрессией VEGF, металлопротеиназ NF- $\kappa$ B и c-Met.

**Antonio Di Cristofano** (Филадельфия) обсудил значение PTEN (гомолг фосфатазы и тензина), которая дефосфорилирует фосфотидилинозитоз-3-фосфаты, дезактивируя таким образом фосфатидил-инозитол-3-ОН-киназу (PI3K) и предотвращая её от фосфорилирования и активации АКТ (протеинкиназа B). При некоторых раках ЩЖ может происходить потеря гетерозиготности гена PTEN или его мутация, но чаще встречается гиперэкспрессия PI3K. После селективного «нокаутирования» гена PTEN в ЩЖ мышей, животные рождались с зобом, в котором обнаруживался повышенный уровень PI3K, p-AKT и маркера пролиферации Ki67. Уровень ТТГ у этих мышей был в норме. С возрастом в ЩЖ самок мышей развивались аденомы или местно-инвазивные фолликулярные карциномы, тогда как в ЩЖ самцов этой патологии не развивалось. При назначении животным ингибитора mTOR (мишень рапамицина млекопитающих), начиная с 4 недель жизни, у них уменьшался размер ЩЖ, а также уровень Ki67 и циклина D1/D3, тогда как уровень мРНК не изменялся. Повышение пролиферации в ЩЖ у самок мышей предотвращалось проведением овариэктомии, а назначение эстрогенов самцам эту пролиферацию усиливало. При скрещивании мышей, дефектных по PTEN, с мышами, дефектными по K-ras, рождались мыши с огромными ЩЖ, умиравшие от анапластического рака ЩЖ спустя несколько месяцев.

**Matthew Ringel** (Колумбус) представил доклад о роли АКТ в онкогенезе и прогрессировании

опухолей ЩЖ. Семейство АКТ протеинкиназ осуществляет передачу сигналов во многих регуляторных каскадах к многочисленным белкам, включая белки, регулирующие жизненный цикл клетки и апоптоз. Домен АКТ, гомологичный плекстрину, обеспечивает связывание первого с фосфатидил-миоинозитол-3-фосфатами (PIP3) на плазматической мембране. Т.е., когда тирозин-киназа рецепторов фактора роста активирует PI3K, PIP3, находящийся в плазматической мембране, связывает АКТ. Затем другая киназа – PDK1, активирует АКТ, позволяя ей фосфорилировать многочисленные белки-мишени. В норме повышение активности АКТ лишь временно: после уменьшения сигнала от тирозин-киназы рецептора, PTEN дефосфорилирует PIP3, снижая активность PI3K, при этом протеин-фосфатазы дефосфорилируют АКТ, инактивируя последнюю. Переходя к проблеме рака ЩЖ, было отмечено, что уровень белков АКТ1 и АКТ2 обычно повышен в клетках фолликулярного рака, что в ряде случаев может отражать развитие активирующих мутаций и/или увеличение числа копий гена PI3K. Повышение активности АКТ ассоциировано с ростом размера опухоли и её инвазивностью во многих сериях папиллярного и фолликулярного рака. С другой стороны, ингибиторы PI3K и АКТ подавляют рост многих клеточных линий рака ЩЖ. В заключение авторы сделали обзор исследований, показавших, что инвазирующая периферия папиллярного рака характеризуется более высокими уровнями маркеров эпителиально-мезенхимальной трансформации по сравнению с центральными участками опухоли.

### Отдельные сообщения по раку щитовидной железы

**Joshua Klopfer** (Денвер), группа которого в прошлом показала, что селективный лиганд RXR баксаротен подавляет пролиферацию клеточных линий рака ЩЖ, которые экспрессируют гамма рецептор для RXR. В новом исследовании было показано, что баксаротен оказывает эффект не напрямую, а стимулирует секрецию клеткой LIF (лейкемический ингибирующий фактор). Опухоли, у которых нет гамма рецептора для RXR, не продуцируют LIF. Авторы делают вывод о том, что LIF может быть плаз-

менным маркером баксаротен-чувствительного рака ЩЖ.

**Jeffrey Knauf** (Нью-Йорк) описал, как замены отдельных пар оснований в гене BRAF приводят к мутации V600E, которая обнаруживается в 40% случаев папиллярного и 20% случаев анапластического рака с плохим прогнозом. Авторы смоделировали экспериментальных мышей с мутацией V600E в ЩЖ. В возрасте 5 недель у этих мышей транзиторно повысился уровень ТТГ, после чего снизился, когда у мышей сформировался зуб, а затем рак ЩЖ. В дальнейшем изучались особенности экспрессии генов низко- и высокодифференцированного рака. В плохо дифференцированных раках обнаружено значительно меньше е-кадгерина и десмоколлина-2, но повышена экспрессия проколлагена и виментина; все они являются маркерами эпителиально-мезенхимальной трансформации. Экспрессия TGF $\beta$  была повышена в ЩЖ мышей с мутацией BRAF, а PDGF-B или -D были повышены в 8 из 8 фокусов плохо дифференцированного рака, что позволяет предполагать наличие аутокринной петли между TGF $\beta$  и PDGF, которая вовлечена в эпителиально-мезенхимальную трансформацию.

### Специфическая терапия рака ЩЖ: новости и перспективы

Модераторы: Martin Schlumberger и  
Manisha Shah

**Manisha Shah** сделала доклад о современном состоянии специфической молекулярной терапии при дифференцированном раке ЩЖ. Были доложены результаты 2 фазы исследования ингибитора киназы – сорафаниба, которая, несмотря на побочные эффекты, потребовавшие снижения дозы, оказалась достаточно успешной. Тем не менее, истинная мишень этого препарата остается неизвестной. Кроме того, докладчица представила влияние на ангиогенез мультикиназных ингибиторов и отметила важность критериев отбора пациентов и определения конечных точек для такого рода исследований.

**Sam Wells** (Сент-Луис) сделал доклад о роли специфической химиотерапии при различных

вариантах медуллярного рака ЩЖ (МРЩЖ), причиной которого являются активирующие мутации в Ret протоонкогене. Вандетаниб является ингибитором Ret киназы, но может также оказывать эффект на другие тирозинкиназы. Он подавляет рост опухолей, являющихся результатом различных мутаций Ret у голых мышей, и снижает уровень кальцитонина более, чем на 50% примерно у половины пациентов. Тем не менее, этот эффект может отражать подавление высвобождения гормона, а не уменьшение роста опухоли. Частыми побочными эффектами были зуд и диарея. Интересно заметить, что это вещество, помимо всего, способствовало повышению уровня ТТГ, требовавшее повышения дозы тироксина для заместительной терапии.

**Vincent Miller** (Нью-Йорк) в дискуссионном докладе «Специфическое лечение солидных опухолей: проблемы и решения» представил данные о прогрессе лечения рака легких препаратами, воздействующими на EGFR, который сейчас рассматривается как основная мишень для лечения. Ингибиторы тирозинкиназы (ИТК) у части пациентов вначале могут оказаться очень эффективными. Тем не менее, основная проблема заключается в формировании резистентности опухоли к лечению. Докладчик описал использование ингибитора тирозинкиназ эрлотиниба при раке лёгкого. В заключении был сделан вывод о том, что специфическая терапия, направленная на молекулярный фенотип опухоли, имеет очень большие перспективы в плане увеличения выживаемости пациентов с солидными опухолями.

## Другие симпозиумы

### Синтез тиреоидных гормонов и тиронамины

Группой **Jose Moreno** (Роттердам) были клонированы дегалогеназы, а также описаны четыре пациента с дефектами их генов. Дегалогеназы требуют НАДФН для обратного отщепления йода от монойодтирозина и дийодтирозина, которое происходит в ЩЖ в процессе деградации тиреоглобулина. У всех четырех описанных пациентов определялся зоб, а все выявленные мутации локализовались недалеко от НАДФН связывающего кармана дегалогеназы. У двух пациентов, по данным неонатального скрининга, выявлялся эутиреоз. У одного из них развился большой зоб к 18 месяцу жизни, при этом он оставался умственно отсталым. У другого пациента зоб развился к 8 годам и у него было нормальное умственное развитие.

Двойная оксидаза-2 (DUOX-2) является одной из двух НАДФН-оксидаз, экспрессирующихся на апикальной мембране тироцитов, и генерирует  $H_2O_2$ , необходимую для йодирования тиреоглобулина. Попытки трансфекции клетки геном DUOX-2 для того, чтобы она продуцировала функционирующий фермент, были безуспешными, пока **Helmut Grasberger** (Чикаго) не обнаружил филогенетически очень консервативный ген DUOX-2A, локализующийся рядом с геном DUOX-2 на 15-ой хромосоме. Ген DUOX-2A кодирует белок, который локализуется в эндоплазматическом ретикулуме, где он функционирует как фактор созревания, необходимый для того, чтобы DUOX-2 экспрессировался на плазматической мембране. На этом съезде Grasberger сделал сообщение о мутации гена DUOX-2A у пациента с зобом, у которого оказался положительным тест с перхлоратом, при том, что гены DUOX были не изменены.

Были описаны новые тиреоидные гормоны, которые проявляли необычную активность у животных в период сна. Разработав более совершенный метод определения 3-йодтиронамина (Т1-АМ) **Tom Scanlon** (Портленд), пока-

зал, что Т1-АМ является эндогенным метаболитом тиреоидных гормонов. Он преимущественно обнаруживается в ЩЖ, но в небольших количествах – в жировой ткани. Т1-АМ в крови на 99% связан альфа-2-макроглобулином. Кроме того, Т1-АМ является лигандом для TAAR1, который в прошлом считался орфанным ядерным рецептором. Наряду с этим, Т1-АМ возможно способен связываться с альфа-2-адренорецепторами. При введении кроликам в период сна это соединение оказывает выраженное влияние на температуру тела и уровень глюкозы в крови.

### Стволовые клетки и развитие щитовидной железы

**Reigh-Yi Lin** (Нью-Йорк) представил обзор по вопросам биологии стволовых клеток и своих работ, в которых было показано, что инкубация мышечных эмбриональных стволовых клеток с ТТГ может привести к экспрессии в этих клетках PAX8, NIS, тиреоидной пероксидазы и рецептора ТТГ (в норме закладка ЩЖ происходит до появления ТТГ и его рецепторов). В исследовании 2007 года, сделанном группой **Mitsutaki**, при помощи сортировки клеток для выявления побочных популяций клеточных линий ЩЖ, удалось показать, что этих побочных линий очень много среди клеток анапластической карциномы ARO.

Группой **Michel Polak** (Париж) был представлен доклад о том, как изменяется экспрессия генов на протяжении органогенеза ЩЖ у человека. PAX-8 экспрессируется как в ультимобранхиальном теле, так и в месте зачатка ЩЖ у дна средней кишки по мере развития фолликулярных клеток. TTF-1 слабо, а FOXE-1 ещё слабее экспрессируется в зачатке ЩЖ, при этом оба гена остаются активны на протяжении всего развития ЩЖ в фетальном периоде. Экспрессия ТПО, пендрина и тиреоглобулина возрастает при появлении фолликулов, содержащих коллоид, тогда как экспрессия NIS резко возрастает – вначале он локализуется вокруг ядра,

а затем на базолатеральной мембране. В противоположность этому, уровень рецептора ТТГ, PAX-8, TTF-1 и FOXE-1 в это время не изменяется.

**Liуска Pesce** и **Peter Kopp** (Чикаго) в своем докладе показали, что ТТГ не обуславливает в ЩЖ увеличение уровня мРНК пендрина, таким образом, синдром Пендрета, наиболее вероятно, обусловлен проблемой транспортировки йодид-хлоридного транспортера через эндоплазматический ретикулум к плазматической мембране. Клетки ЩЖ крыс РССЛЗ инкубировались с ТТГ, мечеными биотином белками плазматической мембраны, после чего эти клетки лизировались, а меченные белки отделялись при помощи стрептавидина и определялись в вестерн-блоттинге антителами к экстрацеллюлярному домену пендрина. Оказалось, что ТТГ быстро стимулирует повышение уровня пендрина, экспрессированного на плазматической мембране, при этом эндосомальный уровень пендрина снижается. Форсколин оказывал такой же эффект, как и ТТГ, эффекты которого блокировались при помощи ингибитора протеинкиназ Н-89. Был сделан вывод о том, что протеинкиназный каскад вовлечен в регуляцию уровня пендрина, который экспрессируется на плазматической мембране.

**Peter Arvan** (Анн-Арбор) доложил результаты эксперимента, в котором было показано, что помимо гликозилирования и формирования большого числа дисульфидных мостиков, между цепями образующегося мономера тиреоглобулина, дисульфидные мостики образуются и между двумя субъединицами при процессинге молекулы в эндоплазматическом ретикулуме. После этого гомодимер становится невосприимчив к эндогликозидазам.

### Симпозиум ICCIDD

Симпозиум по проблемам йодного дефицита был посвящен памяти профессора Франсуа Деланжа (Брюссель) – одного из наиболее известных участников движения за ликвидацию йододефицитных заболеваний (ЙДЗ), скончавшемуся 15 июня 2007 года. Симпозиум был открыт адресом **Kul Gautam** – секретарем-ассистентом генеральной ассамблеи ООН и за-

местителем директора UNICEF, который кратко представил историю движения за ликвидацию ЙДЗ и его впечатляющие результаты.

Следующий доклад был сделан **Elizabeth Pearce** (Бостон), и в нём обсуждалось положение дел с потреблением йода в США. Было показано, что уровень потребления йода снизился, что может свидетельствовать о том, что часть детей и беременных женщин испытывают пограничный йодный дефицит. **Michael Zimmerman** (Цюрих) в своем докладе отразил глобальную ситуацию с распространенностью ЙДЗ, подчеркнув, что общий уровень потребления йода существенно возрос, но при этом есть данные о его снижении в ряде развивающихся стран. Сделан вывод о необходимости непрерывного мониторинга потребления йода в популяции.

## Симпозиум по детской тиреоидологии

**Catherine Dinauer** (Нью-Хейвен) в своем докладе о проблемах рака ЩЖ у детей, показала, как рак ЩЖ может клинически проявляться и обнаруживаться у детей младше 10 лет. Хотя результаты его лечения очень хорошие и 10-летняя выживаемость составляет более 99%, риск рецидива опухоли в дальнейшем достаточно велик. Рак ЩЖ с повышенной частотой выявляется как вторая опухоль у детей с лейкемией и лимфомой. Распространенность генетических аномалий у детей с папиллярным раком выше, чем у взрослых, и эти аномалии, как правило, захватывают гены RET и PTC. Диагностика и лечение рака у детей практически не отличаются от таковых у взрослых, хотя вопрос о назначении радиоактивного йода продолжает обсуждаться. Докладчик поставила вопрос, какова наибольшая максимально безопасная доза радиоактивного йода? Последующая аблация супрессивная терапия L-T<sub>4</sub> должна обеспечивать поддержание низко-нормального уровня ТТГ.

**Scott Rivkees** (Нью-Хейвен), дискутируя о проблемах лечения тиреотоксикоза у детей, заключил, что единых подходов в этом плане нет. Так, на северо-западе США для лечения детей активно используется радиоактивный йод, на среднем западе – хирургическое лечение, тогда как в Нью-Йорке – тиреостатическая терапия. Следует заметить, что симптомы тиреотоксикоза у детей эффективно купируются назначением β-адреноблокаторов. Вероятность ремиссии у детей после курса тиреостатической терапии составляет 15-30% и она ниже чем у взрослых, при этом несколько больше в случае отсутствия увеличения ЩЖ. Здесь важно заметить, что при назначении тиреостатиков детям есть больший риск развития побочных эффектов, чем у взрослых. То же самое относится и к хирургическому лечению болезни Грейвса детей: осложнения встречаются значительно чаще, чем у взрослых. То, что касается терапии радиоактивным йодом, у детей чаще, чем у взрослых развивается гипотиреоз, то есть потребность в назначаемой активности I<sup>131</sup> у детей ниже. Целью лечения должно быть развитие гипотирео-

за, что практически исключает риск рецидива. На сегодняшний день отсутствуют данные об увеличении риска развития опухолей каких-либо локализаций после I<sup>131</sup> по поводу болезни Грейвса.

**Stephen La Franchi** (Портленд) в своем докладе представил причины снижения IQ у детей с врожденным гипотиреозом (ВГ). Было показано, как материнский Т<sub>4</sub> предотвращает развитие тяжёлого гипотиреоза у плода. Материнский Т<sub>4</sub> имеет период полувыведения около 6 дней и после родов его эффекты пропадают через 3 – 4 недели. Таким образом, остается небольшое окно, когда будет не поздно назначить заместительную терапию. Время начала заместительной терапии имеет критическое значение, при этом детям с более тяжёлым гипотиреозом L-T<sub>4</sub> нужно назначать раньше и в большей исходной дозе. Ежегодно в США рождается около 4 млн. детей, из которых ВГ диагностируется у 1653 (распространенность 1/2500). Во всем мире в программы скрининга попадает только 20–25% новорожденных, при этом ВГ ежегодно диагностируется примерно у 800 детей. Исходная доза L-T<sub>4</sub> обычно составляет 10–15 мкг/кг в день. В дальнейшем, на протяжении первых недель жизни, потребность в L-T<sub>4</sub> может возрастать по мере исчезновения материнского Т<sub>4</sub> из крови ребенка. Доза L-T<sub>4</sub> должна соответствовать тяжести гипотиреоза и её в начале подбирают с ориентиром на уровень Т<sub>4</sub> сыворотки (целевой уровень 10–18 мкг/л).

### Круглый стол по проблемам лечения тиреотоксикоза

Модератором этой сессии был **Льюис Браверман** (Бостон), который представил клинические случаи для дискуссии группе экспертов, состоявшей из **Jayne Franklyn** (Бирмингем), **Martin Surks** (Нью-Йорк) и **Leonard Wartofsky** (Вашингтон). Наиболее активной была дискуссия по вопросам лечения эндокринной офтальмопатии и болезни Грейвса во время беременности.

## Рецепторы тиреоидных гормонов и их кофакторы

**Xia Cao** (Наго, Япония) в прошлых своих работах показал, что ТЗ, действуя через цитоплазматический TR $\beta$ 1, быстро стимулирует фосфорилирование протеинкиназы (АКТ), после чего запускается каскад через взаимодействие между рецептором тиреоидных гормонов и р85 $\beta$  регуляторной субъединицей фосфо-инозитол-3-киназы (PI3K). В настоящем своем сообщении он показал, что аналогичные процессы происходят в невральных клетках, экспрессирующих TR $\beta$ 1. Этот рецептор взаимодействует с С-терминальным концом (85 кДа) регуляторной субъединицы PI3K, стабилизирует pAKT и в дальнейшем активирует GSK3 $\beta$ , и подавляет апоптоз. Эти эффекты могут быть блокированы ингибиторами PI3K или при экспрессии доминантно негативной PI3K. Аналогичные процессы были обнаружены в органных культурах постнатальной коры головного мозга.

## Аутоиммунная патология щитовидной железы

**Yaron Tomer** (Цинциннати) в своем докладе обсудил сложности реальной оценки роли генетических факторов в предрасположенности к аутоиммунным заболеваниям ЩЖ. Одни обнаруженные ассоциации могут иметь какие-либо значения только для отдельных популяций, другие не являются специфичными для отдельных заболеваний. Так, полиморфизм отдельных нуклеотидов (ПОН) остатка 274 тиреоглобулина в 5 раз повышает риск развития как тиреоидита Хашимото, так и болезни Грейвса. Аналогичным образом ПОН экзона 33 удваивает риск развития обоих аутоиммунных заболеваний ЩЖ. При наличии обоих указанных полиморфизмов риск развития одного из них увеличивается в 16 раз. Факторы внешней среды также оказывают влияние на развитие аутоиммунных заболеваний ЩЖ: у 30% пациентов, получающих  $\alpha$ -интерферон по поводу гепатита С, появляются антитела к ЩЖ, а у 10% развивается клинически выраженный тиреоидит. Аналогичный феномен можно увидеть в эксперименте *in vitro* – интерферон увеличивает в тироцитах экспрессию рецепторов TTT и различных

стрессовых белков, подавляя при этом рост клеток и стимулируя их смерть путем некроза.

**Sergio Lira** (Нью-Йорк) в своем докладе обсудил механизмы, по которым происходит отбор, доставка и организация лимфоцитов в ЩЖ при аутоиммунных заболеваниях. Большинство клеток в организме при соответствующей стимуляции выделяет различные хемокины. В настоящее время известно около 40 хемокинов, которые являются лигандами различных рецепторов, экспрессированных на поверхности лейкоцитов. После их высвобождения, градиент уровня хемокинов притягивает лейкоциты путем хемотаксиса. Как модель лимфоцитарной инфильтрации, хемокин CCL21, который может привлекать Т- и В-клетки в ЩЖ, был селективно экспрессирован в ЩЖ трансгенной мыши. Привлечение Т-клеток обусловило появление «высоких эндотелиальных венул», которые в дальнейшем увеличили захват лимфоцитов в ЩЖ. Генетическое удаление рецептора  $\beta$ -лимфотоксина предотвращало появление лимфатических сосудов в очагах аутоиммунного воспаления.

**Patrizio Caturegli** (Балтимор) при помощи вестерн-блоттинга изучал сыворотку 28 пациентов с аутоиммунным гипопаратиреозом и цитозоль человеческих гипофизов, очищенный от иммуноглобулинов. Повышение иммунореактивности в регионе 25 кДа было обнаружено в сыворотке 50% пациентов, а кроме того у 20% пациентов с аутоиммунным тиреоидитом и менее чем в 10% контрольных сывороток здоровых людей. Ни специфичность, ни чувствительность этого метода оказались недостаточны для его клинического использования, но представленная работа может быть весьма ценной для идентификации других, более важных антигенов, вовлеченных в развитие аутоиммунного гипопаратиреоза.

**Raymond Douglas** (Лос-Анджелес) представил данные о том, что фибробласты пациентов с болезнью Грейвса (БГ), в отличие от фибробластов здоровых людей, экспрессируют рецептор ИРФ-1. Кроме того, было показано, что при БГ больше Т-клеток являются CD-3 и что ИРФ-1 *in vitro* увеличивает число Т-клеток памяти.

### Щитовидная железа и обмен липидов

**Eduardo Nillni** (Провиденс) представил данные о важном значении прогормон-конвертазы (ПК) в регуляции обратной связи лептина и тиреоидных гормонов в головном мозге. ПК-1 и ПК-2 расщепляют препро-ТРГ, проопиомеланокортин (ПОМК) и пронейропептид-У (про-НП-У) в секреторных гранулах нейронов, то есть обеспечивают созревание этих пептидов. Если циркулирующий уровень тиреоидных гормонов снижается, экспрессия генов ПК-1, ПК-2 и про-ТРГ увеличивается, и большее количество ТРГ высвобождается из паравентрикулярных ядер в портальную систему гипофиза. И наоборот, при увеличении уровня Т3, происходит уменьшение экспрессии ПК-1 и ПК-2, что приводит к уменьшению секреции ТРГ. Холодовое воздействие обуславливает уменьшение супрессивного ответа на Т3 у норадреналина через увеличение экспрессии ПК-1 и ПК-2, тогда как голодание увеличивает чувствительность к Т3. Голодание снижает экспрессию генов про-ТРГ, ПК-1 и ПК-2 и подавляет созревание РТГ в паравентрикулярном ядре, при этом лептин восстанавливает её. Вероятно лептин оказывает свой эффект путём повышения уровня ПК-1 и ПК-2 в аркватном ядре, увеличивая продукцию НП-У и  $\alpha$ -МСГ. Последние, наоборот, воздействуют на паравентрикулярное ядро и подавляют высвобождение ТРГ. Циркулирующий уровень лептина, который напрямую отражает запасы жира, кроме того участвует в регуляции обратной связи, изменяя чувствительность ТРГ к тиреоидным гормонам.

**Sheue-yann Cheng** и **Osamu Araki** (Бетесда) сделали сообщение об эффектах PV-мутации рецепторов тиреоидных гормонов на жировой обмен. PV-мутация (доминантный негативный сдвиг рамки в 14-ти С-терминальных аминокислотах рецептора тиреоидных гормонов (РТГ)) нарушает способность Т3 связываться с рецепторами и активировать транскрипцию. Исследования *in vitro* показали, что рецепторы с PV-мутацией всё ещё способны связываться с чувствительными элементами пролифератора пероксисом в ДНК, а также как в виде гомодимеров, так и гетеродимеров с ретиноидными X-рецепторами.

PV-мутация, видимо, приводит к нарушению эффектов тиреоидных гормонов на адипогенез – если назначить пропилиуоурацил мышши дикого типа, уровень мРНК PPAR $\gamma$  в белой жировой ткани уменьшается, но если мышши помимо этого дать Т3, уровень PPAR $\gamma$  вернется к норме. Модели РТГ $\alpha^{PV/PV}$  гомозиготных «нокаутированных» мышши не существует, но некоторым РТГ $\alpha^{PV/+}$  мышшам удается выжить, при этом они остаются очень маленькими и у них снижено количество белого жира. В этом оставшемся жире содержится только 20% от нормального содержания PPAR $\gamma$ , при этом чувствительность к этому важнейшему регулятору адипогенеза снижена. Гетерозиготные РТГ $\beta^{PV/+}$  мышши несколько меньше нормальных и у них примерно на треть меньше количество белого жира. Экспрессия PPAR $\gamma$  в белом жире этих мышши подавлена на 50% и чувствительность к нему снижена, но так сильно, как у мышши РТГ $\alpha^{PV/+}$ . Мутация PV в РТГ $\alpha$  обуславливает большее уменьшение уровня мРНК, которая необходима для сигнального каскада PPAR $\gamma$ , но обе PV-мутации как в  $\alpha$ , так и в  $\beta$ -субъединицах РТГ обуславливают одинаковое снижение количества мРНК, кодирующей липогенные ферменты.

**E. Chester Ridgway** (Денвер) – консультант компании Каго Био в исследовании препарата KB2115 представил некоторые данные II фазы его клинического исследования. Время полужизни KB2115 в крови составляет 2 часа и он имеет в 7 раз большее сродство к РТГ $\beta$  по сравнению с Т3, при этом он в 10 раз более активно воздействует на ряд генов. При его назначении в дозе 100 и 200 мкг в день на протяжении 12 недель 99 пациентам с гиперхолестеринемией, у них происходило снижение уровня Т4 до нижней границы нормы и легкое снижение уровня Т3, однако уровень ТТГ не менялся. Уровни ЛПНП, холестерина и Apo-B снижались, тогда как ЛПВП и Apo-A1 не изменились. Также не произошло изменений со стороны гемодинамики и костного обмена, но несколько повысился уровень АЛТ и глобулина, связывающего половые гормоны.

**Mark Erion** (Ла Йолла) представил свои данные по разработке гиполипидемических препаратов и средств для лечения ожирения с использованием селективной активации



$\beta$ -субъединицы рецепторов тиреоидных гормонов (РТГ $\beta$ ). В прошлых работах автор выявил вещество, которое обладает некоторой специфичностью по отношению к РТГ печени, однако доза этого вещества, необходимая для снижения уровня липидов и веса у крыс, была достаточно велика и обуславливала тахикардию, воздействуя на сердце. В дальнейшем к этому веществу была добавлена ариловая группа, которая окисляется в печени при помощи Сур3А4. Новое вещество (МВ07811) оказалось способным снижать уровень циркулирующего холестерина и триглицеридов, а также триглицеридов в печени в дозе в три раза меньшей той, которая может оказать эффект на сердце, уровень глюкозы в крови, инсулин, свободные жирные кислоты и ось гипофиз-ЩЖ.

**Jinzhaou Hou** (Ла Йолла) доложил предварительные результаты применения МВ07811 – печеночно-специфичного агониста рецепторов тиреоидных гормонов, который оказался достаточно безопасен, хорошо переносим в изучаемой дозе и обладал минимальными эффектами на гены внепечёночных тканей.

### Рецепторы тиреоидных гормонов и кофакторы

**Samuel Refetoff** (Чикаго) представил один из первых своих клинических случаев резистентности к тиреоидным гормонам. Пациент был глухонемой, у него был небольшой зуб, высокий уровень белково-связанного йода и хондродисплазия эпифизов по данным рентгенографии. На протяжении последующих 40 лет было описано около 2000 пациентов в 400 семьях с широким спектром мутаций в трех генах функциональных рецепторов тиреоидных гормонов. У некоторых пациентов обнаруживались признаки гипотиреоза в одних тканях и тиреотоксикоза в других, что связано с отличиями в экспрессии рецепторов в разных тканях.

**Herbert Samuels** (Нью-Йорк) представил доклад о распределении рецепторов тиреоидных гормонов и дополнительных факторах, вовлеченных в действие тиреоидных гормонов. РТГ- $\alpha 1$  экспрессируется преимущественно в скелете и буром жире, тогда как РТГ- $\beta 1$  экспрес-

сирован более широко, но его мало в сердце. Наконец, РТГ- $\beta 2$  присутствует в гипофизе, сетчатке, гипоталамусе, гиппокампе и внутреннем ухе. При отсутствии Т3, различные ко-репрессоры взаимодействуют с лишенным лиганда рецептора на ДНК. В присутствии Т3, ко-репрессоры замещаются ко-активаторами. Некоторые ко-активаторы и ко-репрессоры образуют противоположные ковалентные модификации с белками хроматина, меняя структуру хроматина рядом с определенными генами. Интересное открытие состояло в том, что если полностью ликвидировать («нокаутировать») некоторые рецепторы тиреоидных гормонов, получающиеся фенотипические изменения у животных не столь тяжелы, как те, которые развиваются при дефиците тиреоидных гормонов.

**Thomas Zoeller** (Амхерст) описал роль аналогов тиреоидных гормонов, таких как бисфенол-А, который является антагонистом РТГ- $\beta$ , обеспечивающего отрицательную обратную связь в головном мозге. Кроме того, были описаны механизмы действия других эндокринных дизрапторов, таких как полихлорированные бифенилы (РСВ), которые могут селективно воздействовать на определенные рецепторы и ткани.

**Anthony Hollenberg** (Бостон) описал селективную экспрессию мутантного ко-репрессора NcoR в печени трансгенной мыши, который не мог взаимодействовать с РТГ. После того, как у такого животного был смоделирован гипотиреоз, уровень зависимой от тиреоидных гормонов печёночной мРНК не снизился, как это происходит у мышей с нормальным NcoR геном. Более того, у животных с эутиреозом экспрессия мутантного NcoR приводила к большему, чем в норме повышению экспрессии некоторых гормон-регулируемых мРНК (Сур7А, spot 14 и DIO1). Полученные данные показали, что NcoR влияет на функцию рецепторов тиреоидных гормонов как в присутствии, так и без тиреоидных гормонов.

В литературе есть описания пациентов с относительной центральной резистентностью к тиреоидным гормонам, но с сохраненной периферической чувствительностью к компенсаторно повышенному уровню тиреоидных гормонов. **Machado D.S.** (Нью-Йорк) изучал мышей, у ко-

торых была осуществлена экспрессия рецептора тиреоидных гормонов (РТГ) РТГ-β с мутацией, которая чаще всего описывается у пациентов с центральной резистентностью (R429Q). У мышей, гетерозиготных по мутации РТГ-β, уровни Т3 и Т4 были в два раза выше, тогда как у гомозиготных мышей они были выше в 4 раза. Подтверждая тем самым наличие центральной резистентности к тиреоидным гормонам, уровень ТТГ у этих мышей был, соответственно, в 2,6 и в 4,5 раз выше, чем в норме. Гетерозиготы весили на 15%, а гомозиготы на 20% меньше нормы, а уровень экспрессии в печени Т3-зависимых генов был существенно повышен. При назначении пропилтиоурацила и низкожировой диеты, уровень мРНК β-субъединицы ТТГ повышался выше, чем у контрольных мышей. Ряд феноменов, описанных у этих мышей, не был обнаружен у людей, что, вероятно, обусловлено видовыми отличиями действия РТГ-β.

**Vijay Panicker** и соавторы (Бристоль, Осло, Трондхайм) изучали роль ТТГ, как показателя прогноза развития депрессии. Они показали, что низкий ТТГ не является фактором риска развития тревожных расстройств в популяции, при этом у пациентов, получающих L-T4, была выявлена положительная ассоциация между уровнем ТТГ и развитием тревожных и депрессивных расстройств. Эти данные могут рассматриваться в контексте критериев компенсации гипотиреоза и, в какой-то мере, объяснять неудовлетворенность заместительной терапией части пациентов с гипотиреозом.

### Дейодиназы и селенопротеины

**P. Reed Larsen** (Бостон) обсудил общую роль селенопротеинов в биологии. Было описано, как селенопротеины инкорпорируются в ферменты, такие, как глутатион-пероксидаза, защищающую ДНК, РНК и белки от окислительного повреждения. Помимо роли селенопротеинов в инактивации тиреоидных гормонов дейодиназами, была описана их роль в сперматогенезе. Значение селена для функционирования дейодиназ подчеркивает то, что замещение серы на селен в дейодиназе 1 типа повышает скорость дейодирования в 100 раз.

Вопросы работы дейодиназ продолжили обсуждаться в докладе **Ronald Lechan** (Бостон), который описал центральные механизмы регуляции продукции тиреоидных гормонов посредством дейодирования. Было показано, что мРНК дейодиназы 2 типа (Д2) экспрессируется танцитами в третьем желудочке мозга. Танциты – это клетки, связывающие нейроны и кровеносные сосуды. Интересно, что танциты, помимо этого, экспрессируют транспортер тиреоидных гормонов МСТ8. Активность Д2 танцитов подавляется эндотоксинами, в отличие от гипофиза, где активность ферментов подавляется тиреоидными гормонами.

Наконец, **Jack Leonard** (Востер) обсудил в своем докладе димеризацию дейодиназ и отметил, что для полной каталитической активности Д1 необходима правильная комбинация обеих субъединиц дейодиназы.

### Доклады обладателей грантов АТА

**Douglas** (Лос-Анджелес) сделал доклад на тему «Фенотип мононуклеарных клеток при эндокринной офтальмопатии». Он описал абберантный иммунный ответ на фибробласты орбиты, которые обладают уникальной способностью продуцировать цитокины, что приводит к ремоделированию орбитальных тканей.

**Sara Danzi** (Нью-Йорк) отчиталась о своей работе над проектом «Имеют ли значение тиреоидные гормоны в развитии застойной сердечной недостаточности?», подчеркнув, что одним из индикаторов сердечной недостаточности является уровень Т3. Рабочая гипотеза этого исследования состоит в том, что нарушение конверсии Т4 в Т3 при инфаркте миокарда способствует прогрессированию сердечной недостаточности. Кроме того, изучается вопрос о том, может ли заместительная терапия Т3 улучшить функцию миокарда при сердечной недостаточности.

**Orsolya Dohán** (Нью-Йорк) сделала сообщение на тему «Натрий-йодидный симпортер (NIS) – транспортировщик двух субстратов (йодид и ClO<sup>4-</sup>) с разной стехиометрией». В нем докладчица объяснила биологические основы использования перхлората (ClO<sup>4-</sup>) как блокатора

функции ЩЖ. Она показала, что вначале осуществляется перенос  $\text{ClO}^{4-}$  и только после его полной транслокации начинается транспортировка йодида ( $\text{I}^-$ ). Афинность NIS к  $\text{ClO}^{4-}$  существенно выше, чем к  $\text{I}^-$ . Кроме того, было показано, как перенос  $\text{ClO}^{4-}$  молочной железой в молоко подавляет транспорт в это молоко  $\text{I}^-$ , необходимого для новорожденных, что предполагает неблагоприятные эффекты  $\text{ClO}^{4-}$  в отношении кормящих матерей.

Наконец, **Honey Reddi** (Рочестер) сообщила об «онкогенном потенциале PAX8=PPAR $\gamma$  интегрированных белков (PFRP)» в развитии рака из фолликулярного эпителия. Она представила возможные модели действия на PFRP и их возможный терапевтический потенциал.

## Отдельные сообщения

**Lewis Braverman** и соавторы (Бостон, Альбукерке, Кэри) изучали содержание йода в плазме, пуповинной крови и амниотической жидкости и сделали вывод о том, что плацента человека, в отличие от кроличьей, не способна концентрировать йод для плода.

**Angela Leung** и соавторы (Бостон) показали, что содержание йода в молозиве составляет 27–385 мкг/л (медиана 65 мкг/л), при этом ассоциация его с уровнем йодурии у женщин оказалась незначимой. Был сделан вывод о том, что поступающий с пищей матери йод оказывается доступным новорожденным сразу после рождения.

**Aranda N.** и соавторы (Кваретаро) использовали для воздействия на поврежденные клеточные линии простаты молекулярный  $I_2$ , который аналогичным образом использовался на клеточных линиях рака молочной железы. Было показано, что  $I_2$  ингибирует пролиферацию клеточных линий простаты, и этот феномен обратим после удаления  $I_2$ .

**Tran NQ** и соавторы (Лос-Анджелес) показали, что ТТГ активно способствует транспорту перхлората в тироциты в дозо-зависимом режиме, при этом перхлорат не был токсичен для клеток ЩЖ, как это было показано в клеточном пролиферативном тесте (MTS).

**Marie Hansson** и соавторы (Гётеборг) сопоставили результаты различных вариантов определения йода в тканях ЩЖ *in vitro* при помощи рентгеновского флуоресцентного анализа. Было показано, что ткани, замороженные при  $-20^\circ\text{C}$  дают те же результаты, что и свежие, незамороженные ткани, что позволяет определять содержание йода в небольших образцах ЩЖ (как злокачественных, так и доброкачественных), замороженных после оперативного удаления.

**Steven Lamm** (Вашингтон, Канзас-Сити) показал, что негативная ассоциация уровня Т4 сыворотки и перхлората мочи, обнаруженная у женщин детородного возраста с низким потреблением йода (по уровню йодурии), отсутствует у женщин с низким потреблением йода, оцененному по уровню соотношения содержания йода и креатинина в моче.

**Takahiko Kogai** и соавторы (Лос-Анджелес) показали, что ингибиторы фосфоинозитол-3-киназы (ФИ-3-К) нарушают как захват йода, так и экспрессию мРНК натрий-йодидного симпортера (NIS) в FRTL-5 клетках в присутствии ТТГ. В клетках папиллярного рака ВНР-2-7 ингибиторы ФИ-3-К улучшали захват радиоiodа, при этом захват йода повышался и в отсутствие ТТГ. Был сделан вывод о том, что подавление сигнального пути ФИ-3-К может использоваться для повышения аккумуляции радиоактивного йода при папиллярном раке ЩЖ.

**Okrojek R.** (Майнц) провели протеомный анализ слезной жидкости пациентов с эндокринной офтальмопатией (ЭОП). Белки слезы анализировались при помощи масс-спектрометрии. Авторам удалось идентифицировать белки, которые могли бы использоваться как биомаркеры для диагностики и оценки динамики ряда параметров на фоне лечения ЭОП.

**Joanne Rovet** и соавторы (Торонто) обследовали детей, рожденных женщинами с гипотиреозом, выявленным на ранних сроках беременности, при этом оценивалась контрастная чувствительность (КЧ), которая характеризует регионы визуальных нейроанатомических областей мозга. Было показано, что у детей высокий ТТГ и низкий св. Т4 был ассоциирован с более низкой КЧ, однако каких-либо отличий по остроте зрения между группами выявлено не было.

**Sanziana Roman** (Нью-Хейвен) оценили затраты на скрининговое определение уровня кальцитонина в США. Цена за одно исследование в США составила 40\$ по сравнению с 23\$ для ТТГ. Распространенность медулярного рака ЩЖ (МРЩЖ) составляет менее 0,78% при узловом зобе. Таким образом, цена выявления одного случая МРЩЖ составит 5000\$. Был сделан вывод, что скрининг на кальцитонин может быть вполне оправдан, поскольку приведет к снижению смертности и увеличению затрат на 13%. Тем не менее, для ответа на этот вопрос необходимы исследования, изучающие соотношение затрат и эффективности при рутинном скрининге на кальцитонин при узловом зобе.

**Cristina Romei** и соавторы (Пиза, Сиена) на основании проспективного 10-летнего наблюдения продемонстрировали, что отдельные соматические мутации RET при МРЩЖ сочетаются с повышенной вероятностью наличия метастазов в лимфоузлах на момент диагностики и худшим прогнозом в плане персистенции заболевания и выживаемости.

**Valter Boldarine** и соавторы (Сан-Пауло) представили усовершенствованное количественное ПЦР-исследование для определения тиреоглобулина (ТГ) в крови (мРНК тиреоглобулина), с использованием модифицированных праймеров, взятых из региона области экзонов 40-41. Этот новый метод определения мРНК-ТГ вполне надежно позволил отличить пациентов, излеченных от рака ЩЖ, от пациентов с метастазами, и в дальнейшем может оказаться ценным молекулярным маркером для наблюдения пациентов с дифференцированным РЩЖ, особенно для пациентов, являющихся носителями антител к ТГ.

На сходную тему, **Claudia Nakabashi** (Сан-Пауло) показал, что использование чувствительного иммунометрического исследования для определения базального уровня ТГ имеет сопоставимую чувствительность для наблюдения пациентов с дифференцированным РЩЖ по сравнению с определением уровня ТГ после отмены супрессивной терапии L-T<sub>4</sub>.

**Raffaele Napoli** (Неаполь) показал, что, сам по себе, ТТГ может обладать эффектом на сосудистую стенку, независимо от его роли в стимуляции продукции и высвобождения тиреоидных гормонов. Было показано, что инфузия большой дозы ТТГ в плечевую артерию приводит к острому и прямому эффекту на кровоток предплечья, длительностью на 4 часа, а также потенцирует вазодилатацию в ответ на ацетилхолин и вазоконстрикцию в ответ на норадреналин.

**Stephen James** и соавторы (Бирмингем) предположили наличие дополнительной функции монокарбоксилатного транспортера МСТ8, независимо от его Т3-транспортной функции. Они показали, что подавление МСТ при помощи siРНК («короткая, мешающая» РНК) приводит к существенному повышению пролиферации фетальных эмбриональных NT2- и плацентарных JEG-3 клеток *in vitro*, аналогичному таковому при мутации МСТ8, описанной у лиц с тяжелыми психомоторными нарушениями. Эти результаты расширяют наши представления о потенциальной роли МСТ8 в модулировании клеточной пролиферации, независимой от влияния на транспорт Т3.

**Wendy Van der Deure** и соавторы (Роттердам) предположили, что потенциально возможное влияние гипотиреоза на костную ткань может быть обусловлено высоким уровнем ТТГ, а не низким уровнем тиреоидных гормонов. Были исследованы мыши с полным удалением («нокаутированием») генов РТГ $\alpha$ , РТГ $\beta$  или гена рецептора ТТГ (р-ТТГ). У гомозиготных мышей без РТГ $\alpha$  РТГ $\alpha$ 1 сохранялось эутиреоидное состояние, при этом была замедлена оссификация. В противоположность этому у гомозиготных мышей с отсутствующим РТГ $\beta$  была ускоренная оссификация, замедление роста и повышение уровней Т4 и ТТГ. Наконец, у мышей без рецептора ТТГ был значительно повышен уровень ТТГ и снижен уровень Т4. У этих мышей развивался отсроченный выраженный остеопороз, не обратимый на фоне терапии L-T<sub>4</sub>.

## Предыдущие номера журнала *Thyroid International*, переведенные на русский язык:

- N 1 – 2008** Материалы 31-го ежегодного съезда Европейской Тиреоидологической Ассоциации
- N 4 – 2007** Близнецовые исследования в изучении заболеваний щитовидной железы (Пиа Сков Хансен, Томас Хайберг Брикс, Ласло Хегедюс)
- N 3 – 2007** Клинические аспекты заболеваний щитовидной железы у лиц пожилого возраста (В.В. Фадеев)
- N 2 – 2007** Материалы 31-го ежегодного съезда Европейской Тиреоидологической Ассоциации
- N 1 – 2007** История ТироМобили (Деланж Ф., Истман С., Хосталек У., Бутц З., Смит П.)
- N 3 – 2006** Тиреоидная пероксидаза – фермент и антиген (Барбара Чарнока)
- N 2-2006** Генетика доброкачественных и злокачественных опухолей щитовидной железы (Дагмар Фюрер)
- N 1-2006** Материалы 13-го международного тиреоидологического конгресса
- N 4-2005** Современные концепции диагностики и лечения эндокринной офтальмопатии (Герасимос Краскас, Вильмар Вирсинга)
- N 3-2005** Клинические проявления мутаций рецептора ТТГ: патология рецептора ТТГ (Дэвид Калебирос, Лука Перзани, Паоло Бэк-Пэкос)
- N 2-2005** Транзиторная гипотироксинемия и развитие головного мозга у недоношенных новорожденных (Роберт Хьюм, Фиона Уильямс, Тео Виссер)
- N 1-2005** Сопутствующая аутоиммунная патология при заболеваниях щитовидной железы (Энтони Уитман)
- N 5-2004** Послеродовой тиреоидит (Кувера Е. Премарвардана, Джон Лазарус)
- N 4-2004** Материалы 29-го ежегодного съезда Европейской Тиреоидологической Ассоциации
- N 3-2004** Аутоиммунный тиреоидит и беременность (Алекс Ф. Мулер и Ари Бергхаут)
- N 2-2004** Материалы 75-го ежегодного съезда Американской Тиреоидологической Ассоциации
- N 1-2004** Щитовидная железа и липиды: современные представления (Леонидас Дунтас)
- N 5-2003** Использование рекомбинантного человеческого ТТГ при заболеваниях щитовидной железы (Сара Толаней и Пол Ладенсон)
- N 4-2003** Современные принципы оценки уровня тиреоглобулина при наблюдении пациентов с высокодифференцированным раком щитовидной железы (Кэрол Энн Спенсер)
- N 3-2003** Исследование антител к щитовидной железе в клинической практике (Альдо Пинкера, Михель Мариньо, Эмилио Фиорэ)
- N 2-2003** Этиология, диагностика и лечение болезни Грейвса (Энтони Уитман)
- N 1-2003** Материалы 74-го ежегодного съезда Американской Тиреоидологической Ассоциации
- N 6-2002** Материалы 28-го ежегодного съезда Европейской Тиреоидологической Ассоциации
- N 5-2002** Йодный дефицит в Европе – состояние проблемы на 2002 год (Франсуа Деланж)
- N 4-2002** Исследование щитовидной железы в ядерной медицине (Дик Квеккебум, Эрик Креннинг)
- N 3-2002** Врожденный гипотиреоз (Дельберт Фишер)
- N 2-2002** Тонкоигольная аспирационная биопсия щитовидной железы (Антонино Бельфиоре)
- N 1-2002** Материалы 73-го ежегодного съезда Американской Тиреоидологической Ассоциации
- N 6-2001** Материалы 27-го ежегодного съезда Европейской Тиреоидологической Ассоциации в Варшаве
- N 5-2001** Субклинический тиреотоксикоз (Э. Пирс, Л. Бравеман)
- N 4-2001** Терапия препаратами тиреоидных гормонов. Как и когда? (А.Д. Тофт)
- N 3-2001** Резистентность к тиреоидным гормонам (О. Баккер, В.М. Версинга)
- N 1/2-2001** Материалы 12-го международного тиреоидологического конгресса 22 – 27 октября, Киото (Япония)
- N 5 – 2000** Чрескожные инъекции этанола в лечении заболеваний щитовидной железы (Энио Мартино, Фаусто Богацци, Альдо Пинкера)
- N 4 – 2000** Наследственные формы рака щитовидной железы (Мартин Шлумбергер)
- N 3 – 2000** Многоузловой зоб (Петер Лаурберг)
- N 2 – 2000** Влияние лекарственных препаратов на функцию щитовидной железы (Джан Р. Стокигг)

Полнотекстовые варианты предыдущих выпусков *"Thyroid International"* на английском языке Вы можете найти в интернете:

<http://www.thyrolink.com>

Полный текст русских переводов *"Thyroid International"*, а также другую информацию по тиреоидологии Вы можете найти в интернете на сервере ТИРОНЕТ:

[www.thyronet.ru](http://www.thyronet.ru)