

**СБОРНИК НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИХ
РАБОТ ОРДИНАТОРОВ, ПРОШЕДШИХ
КОНКУРСНЫЙ ОТБОР
ДЛЯ РОТАЦИИ В ЛАБОРАТОРИИ
ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ ЭНДОКРИНОЛОГИИ»
МИНЗДРАВА РОССИИ**

Сборник содержит материалы научно-исследовательских работ ординаторов 1 и 2 года обучения по специальностям «Эндокринология» и «Детская эндокринология», которые успешно прошли отбор для прохождения стажировки в лабораториях ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в 2024 году.

Москва 2024 г.

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ИММУНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ОПУХОЛИ: МИШЕНИ ДЛЯ ИММУНОТЕРАПИИ ПРИ ОНКОЭНДОКРИННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Автор: Спиридонова Арина Евгеньевна

Иммунорезистентность опухоли – это способность клеток опухоли уклоняться от иммунного ответа хозяина или подавлять его, тем самым обеспечивая выживание и рост опухоли. Существуют следующие молекулярные механизмы, способствующие иммунорезистентности:

1. Подавление презентации антигена.

Клетки опухоли могут подавлять молекулы основного комплекса гистосовместимости (МНС), которые ответственны за презентацию опухолевых антигенов Т-клеткам. Это ухудшает распознавание клеток цитотоксическими Т-лимфоцитами (CTL) и снижает эффективность иммунного ответа.

2. Экспрессия молекул иммунных контрольных «точек».

Иммунологические контрольные «точки» (ИКТ, англ. Immunological checkpoints) – это система ингибиторных механизмов, которые регулируют активацию иммунного ответа, препятствуя запуску аутоиммунных процессов, а также модулируют его, уменьшая вызванные иммунными клетками повреждения в органах и тканях.

Опухолевые клетки и иммунные клетки в микроокружении опухоли часто экспрессируют молекулы иммунных контрольных «точек», такие как PD-L1 (лиганд запрограммированной смерти-1) и CTLA-4 (цитотоксический белок, ассоциированный с Т-лимфоцитами-4). Связывание этих молекул с соответствующими рецепторами на Т-клетках ингибирует активацию и функционирование Т-клеток, приводя к подавлению иммунитета.

3. Привлечение иммуносупрессивных клеток.

Опухоли могут привлекать иммуносупрессивные клетки, такие как регуляторные Т-клетки (Treg), супрессорные клетки миелоидного происхождения (MDSCs) и ассоциированные с опухолью макрофаги (TAM). Эти клетки подавляют активность цитотоксических Т-клеток и способствуют созданию иммуносупрессивного микроокружения опухоли.

4. Секретция иммуносупрессивных цитокинов.

Опухолевые клетки и стромальные клетки в микроокружении опухоли продуцируют иммуносупрессивные цитокины, такие как трансформирующий фактор роста-бета (TGF- β) и интерлейкин-10 (IL-10). Эти цитокины подавляют функцию цитотоксических Т-клеток и способствуют уклонению от иммунитета.

5. Изменение метаболизма опухолевых клеток.

Метаболическое перепрограммирование в опухолевых клетках может создать иммуносупрессивную среду, истощая питательные вещества, необходимые для функционирования Т-клеток, или продуцируя метаболиты, которые ингибируют активность Т-клеток.

6. Генетические изменения.

Генетические изменения в опухолевых клетках могут привести к потере генов-супрессоров опухоли или активации онкогенов, что приводит к нарушению регуляции пролиферации клеток и уклонению от иммунного надзора.

Понимание этих механизмов имеет важное значение для разработки новых иммунотерапевтических стратегий, направленных на преодоление иммунорезистентности опухоли и повышение эффективности иммунотерапии онкологических заболеваний.

Иммунотерапия нейроэндокринных заболеваний может быть основана на нескольких мишенях иммунорезистентности:

1. Ингибиторы иммунных контрольных «точек».

Эти препараты нацелены на такие молекулы, как PD-1 (белок запрограммированной гибели клеток 1) и CTLA-4 (цитотоксический белок, ассоциированный с Т-лимфоцитами 4), которые участвуют в регуляции иммунного ответа. Ингибиторы контрольных точек показали многообещающие результаты при определенных типах нейроэндокринных опухолей (НЭО).

Один из препаратов данной группы - пембролизумаб представляет собой высокоаффинное антитело к PD-1 рецептору. В результате ингибирования связывания рецептора PD-1 с его лигандами пембролизумаб реактивирует опухольспецифичные цитотоксические Т-лимфоциты в микроокружении опухоли и таким образом реактивирует противоопухолевый иммунитет.

2. Ассоциированные с опухолью антигены.

Идентификация опухольспецифичных или ассоциированных с опухолью антигенов, экспрессируемых нейроэндокринными опухолями, может помочь в разработке целенаправленной иммунотерапии. Терапия CAR-T-клетками, например, включает в себя создание Т-клеток для экспрессии рецепторов химерных антигенов (CARs), которые распознают опухолевые клетки, экспрессирующие специфические антигены, и атакуют их.

В настоящее время активно изучается возможность использования в качестве векторных молекул производных соматостатина, рецепторы к которому в большом количестве присутствуют в различных опухолях нейроэндокринного происхождения.

3. Неоантигены.

Это антигены, которые возникают в результате мутаций в опухолевых клетках и отсутствуют в нормальных клетках. Нацеливание на неоантигены с помощью персонализированных вакцин или подходов адаптивной клеточной терапии потенциально может индуцировать опухольспецифические иммунные реакции.

4. Микроокружение опухоли.

Стратегии иммунотерапии, нацеленные на микроокружение опухоли - иммуномодулирующие цитокины или агенты, ингибирующие иммуносупрессивные клетки, такие как регуляторные Т-клетки (Treg) или клетки-супрессоры миелоидного происхождения (MDSCs), также могут быть эффективны при нейроэндокринных опухолях.

5. Комбинированная терапия.

Сочетание иммунотерапии с другими методами лечения, такими как таргетная терапия или химиотерапия, может повысить эффективность за счет воздействия на несколько путей, участвующих в росте опухоли и уклонении от иммунитета.

Важно отметить, что иммунотерапия многообещающа для лечения нейроэндокринных заболеваний, однако требуются дальнейшие исследования для полного понимания механизмов уклонения опухоли

и разработки иммунотерапевтических стратегий. Клинические испытания, оценивающие различные подходы к иммунотерапии нейроэндокринных опухолей, продолжаются и могут дать дальнейшее представление об эффективных методах лечения.

Список литературы:

1. Perspectives for immunotherapy in endocrine cancer. Latteyer S, Tiedje V, Schilling B, Führer D. *Endocr Relat Cancer*. 2016 Oct;23(10):R469-84. doi: 10.1530/ERC-16-0169. Epub 2016 Aug 2.
2. Dendritic cell based immunotherapy--a promising therapeutic approach for endocrine malignancies. Sbiera S, Wortmann S, Fassnacht M. *Horm Metab Res*. 2008 Feb;40(2):89-98. doi: 10.1055/s-2007-1022549. PMID: 18283626 Review.
3. Immunesurveillance by dendritic cells: potential implication for immunotherapy of endocrine cancers. Schott M. *Endocr Relat Cancer*. 2006 Sep;13(3):779-95. doi: 10.1677/erc.1.01133. PMID: 16954430 Review.
4. The role of immunotherapy in endocrine cancer treatment. Sánchez JC, Iglesias P. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*. 2022 May;69(5):313-315. doi: 10.1016/j.endien.2022.05.002.
5. Immunotherapy against endocrine malignancies: immune checkpoint inhibitors lead the way. Cunha LL, Marcello MA, Rocha-Santos V, Ward LS. *Endocr Relat Cancer*. 2017 Dec;24(12):T261-T281. doi: 10.1530/ERC-17-0222. Epub 2017 Sep 11.
6. Bogolyubova A.V., Efimov G.A., Drutskaya M.S., Nedospasov S.A. CANCER IMMUNOTHERAPY BASED ON THE BLOCKADE OF IMMUNE CHECKPOINTS. *Medical Immunology (Russia)*. 2015;17(5):395-406. (In Russ.) doi:10.15789/1563-0625-2015-5-395-406
7. Akshit Chitkara et al., Efficacy and safety of pembrolizumab in advanced neuroendocrine tumors (NETs): A meta-analysis of clinical trials.. *JCO Glob Oncol* 9, 165-165(2023). doi:10.1200/GO.2023.9.Supplement_1.165
8. Mandriani B, Pellè E, Mannavola F, Palazzo A, Marsano RM, Ingravallo G, Cazzato G, Ramello MC, Porta C, Strosberg J, Abate-Daga D, Cives M. Development of anti-somatostatin receptors CAR T cells for treatment of neuroendocrine tumors. *J Immunother Cancer*. 2022 Jun;10(6):e004854. doi: 10.1136/jitc-2022-004854.
9. Москалева Е.Ю., Семочкина Ю.П., Родина А.В., Северин С.Е. Аналоги соматостатина в качестве векторных молекул для создания таргетных противоопухолевых препаратов // Молекулярная медицина. 2014. №1.
10. Tang, Xia MS; Shao, Yue MS; Li, Dewei MD; Ding, Keyue PhD. Neoantigen-Based Immunotherapy for a Long-Term Survivor With Pancreatic Neuroendocrine Tumor. *Pancreas* 51(7):p e99-e101, August 2022. doi: 10.1097/MPA.0000000000002092

ПРЕПАРАТ ЛАНТИДРА – ПЕРВАЯ КЛЕТОЧНАЯ ТЕРАПИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СД1 ТИПА. ПРЕИМУЩЕСТВА И НЕДОСТАТКИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ДАННОГО МЕТОДА ЛЕЧЕНИЯ СД1 ТИПА.

Автор: Закурдаев Владимир Александрович

28 июня 2023 года Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration - FDA) в США одобрило первый препарат для клеточной терапии СД1 типа под торговым названием Лантидра (Lantidra). Он представляет собой очищенную суспензию эндокринных клеток островков Лангерганса умершего аллогенного донора, вводимых через воротную вену печени. Лечебный эффект Лантидры достигается за счёт вырабатывающих инсулин бета-клеток, которые составляют не менее 30% от всех типов клеток в препарате. Основным показанием Лантидры является лечение взрослых пациентов с СД1 типа, которые не могут достичь целевых показателей углеводного обмена из-за повторяющихся эпизодов тяжелой гипогликемии, несмотря на обучение и интенсивное лечение заболевания.

Производство Лантидры расположено в кампусе Университета Иллинойс Хелс (UIH) и принадлежит компании CellTrans Inc. Процесс производства включает в себя нескольких этапов: выделение клеток островков Лангерганса из поджелудочной железы умершего донора, очистку и инкубацию клеток, продолжающуюся до 48 часов, перенос клеток в трансплантационную среду и их упаковку вместе с ополаскивателем в специальные инфузионные пакеты. После изготовления препарат перевозится в отделение радиологии UIH, где содержимое пакетов вводится в воротную вену печени пациента. Одна партия Лантидры используется для лечения одного пациента, однако один пациент может получить до трех партий препарата, причем каждая изготавливается из поджелудочной железы разных умерших доноров. В ходе клинических исследований, из 30 участников 11 (37%), 12 (40%) и 7 (23%) получили одну, две и три дозы Лантидры соответственно. При условии сохранения или улучшения показателей гликемического контроля, 21 участник (70%) смог достичь более 1 года независимости от экзогенного инсулина, а у 10 участников данный эффект сохранялся в течение более 5 лет. Однако, у 5 участников (17%) инсулиновая независимость так и не была достигнута ни на один день.

Отсутствие эпизодов гипо- и гипергликемий у пациентов с СД1 типа без использования экзогенного инсулина является существенным клиническим и психологическим преимуществом данного препарата. Если сравнивать трансплантацию целого органа с клеточной терапией Лантидрой, то для последней можно использовать донорский материал более низкого качества, что позволяет увеличить суммарное число трансплантаций, уменьшить время ожидания реципиента и получить более подходящий по антигенным свойствам орган. Помимо этого, клеточная терапия сопровождается меньшим объемом оперативного вмешательства и может быть проведена пациентам, которым противопоказана трансплантация целого органа.

К сожалению, несмотря на все достоинства данного инновационного препарата, у него имеются и недостатки. Почти у всех участников клинических исследований (90%) наблюдалась как минимум одна серьезная побочная реакция, связанная с самим препаратом, процедурными осложнениями или иммуносупрессивной терапией. На текущий момент, компания CellTrans является единственной организацией, уполномоченной производить данный препарат для лечения СД1 типа и имеет исключительное право на его производство течение следующих 7 лет в США. Даже в случае отказа от этого права, сложности лицензирования и отсутствие финансирования со стороны государства и страховых компаний отпугнут потенциальных конкурентов, что повысит стоимость терапии и приведет к её недоступности для многих пациентов.

Клеточная терапия препаратом Лантидра – многообещающая стратегия лечения пациентов с СД1 типа с неконтролируемыми показателями гликемии. Избавляя больного от необходимости

постоянных инъекций инсулина и связанных с ним ошибок, она улучшает контроль углеводного обмена, помогает предотвратить острые жизнеугрожающие состояния и поздние осложнения заболевания, что, в конечном счёте, увеличивает продолжительность и качество жизни пациентов.

Список литературы:

1. Piemonti L. et al. US food and drug administration (FDA) panel endorses islet cell treatment for type 1 diabetes: A pyrrhic victory? //Transplant International. – 2021. – Т. 34. – №. 7. – С. 1182-1186.
2. June 28, 2023 Summary Basis for Regulatory Action – LANTIDRA // U.S. Food and Drug Administration: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/lantidra>
3. Iqbal A., Sheikh A. Donislecel (Lantidra); first stem cell therapy, a cutting-edge therapeutic option for type 1 diabetes, but would it be beneficial in the riskiest region of the world? //IJS Global Health. – 2023. – Т. 6. – №. 5. – С. e0259.

ПАРАКАННАБИОИДНАЯ СИСТЕМА: ФИЗИОЛОГИЯ И РОЛЬ В ОРГАНИЗМЕ

Автор: Мовчан Александра Владимировна

Введение

Эндоканнабиноидная система признана одним из наиболее важных механизмов межклеточной коммуникации в организме животных. Этот сигнальный комплекс регулирует широкий спектр физиологических процессов, от реакции на стресс в мозге до контроля энергетического баланса в жировой ткани. В основе функционирования данной системы лежит группа медиаторов липидного происхождения, эндоканнабиноидов, которые активируют связанные с G-белком каннабиноидные рецепторы (CB1 или CB2), экспрессируемых нейронами и многими другими типами клеток. Однако были обнаружены семейства эндоканнабиноидоподобных липидных медиаторов, которые либо потенцируют эффект эндоканнабиноидов, либо являются их антагонистами по всему организму для поддержания гомеостаза. Эти агенты разделяют с эндоканнабиноидами некоторые биохимические пути образования и дезактивации, но не связываются с каннабиноидными рецепторами, и получили название параканнабиоиды.

Основная часть

К параканнабиоидам относятся сигнальные молекулы липидного происхождения: жирные ацилэтаноламиды (FAE), такие как олеоилэтаноламид (OEA) и пальмитоилэтаноламид (PEA), и жирные ациловые эфиры, такие как 2-олеоил-sn-глицерин [1].

Данные сигнальные молекулы действуют через активацию ядерных рецепторов, таких как рецептор- α , активируемый пролифератором пероксисом (PPAR- α), катионный канал с переходным потенциалом на поверхности клетки vanilloid-1 (TRPV1) и рецептор, связанный с G-белком 119 (GPR119) [1]. Однако большинство исследованных биологических эффектов OEA и PEA проявляются за счет лигирования PPAR- α , что объясняет их противовоспалительное действие, контроль энергетического метаболизма, подавление периферической ноцицепции и нейровоспаление [1].

Олеоилэтаноламид (OEA) является мононенасыщенным липидным медиатором, принадлежащим к семейству N-ацилэтаноламинов (NAEs) вместе с анандамидом (AEA), пальмитоилэтаноламидом (PEA), стеароилэтаноламидом (SEA), линолеоилэтаноламидом (LEA) и другими аналогами. Он участвует в регуляции липидного обмена, массы тела и пищевого поведения [2].

Переваривание жира в тонком кишечнике запускает высвобождение свободной олеиновой кислоты, которая усваивается энтероцитами, выстилающими просвет проксимального отдела кишечника, и направляется на выработку либо хиломикронов, либо ОЕА [3]. ОЕА синтезируется посредством двухстадийного механизма реакции, катализируемого последовательным действием N-ацилтрансферазы (NAT) и N-ацилфосфатидилэтаноламинселективной фосфолипазы D (NAPE-PLD) [4]. NAPE-PLD широко экспрессируется в тканях животных, включая различные области головного мозга крысы, и в энтероцитах двенадцатиперстной кишки мыши, где его активность и экспрессия усиливаются при кормлении [4]. ОЕА быстро достигает головного мозга через кровообращение [4] и сигнализирует о сытости, воздействуя непосредственно на области головного мозга, которые отвечают за аппетит, такие как область пострема (AP) и ядро солитарного тракта (NST) в стволе головного мозга, а также туберомамиллярные (TMN), паравентрикулярные (PVN) и супраоптические ядра в гипоталамусе [5]. В этих областях ОЕА активирует окситоцинергические, норадренергические и гистаминергические пути, которые, по-видимому, играют необходимую роль в опосредовании его эффектов, препятствующих приему пищи [5]. Эффекты ОЕА могут быть предотвращены центральным введением антагониста рецептора окситоцина (OXY) L-368,899 [6] или путем абляции норадренергических путей от NST к PVN [7], и они отсутствуют у мышей, которым не хватает фермента гистидиндекарбоксилазы, участвующим в синтезе гистамина [8].

На метаболизм ОЕА влияет не только состав пищи, но и ее доступность. Исследования на животных показали, что отсутствие пищи в течение 24 часов снижает биосинтез ОЕА в слизистой оболочке двенадцатиперстной и тощей кишки крыс, тогда как при повторном кормлении уровни ОЕА повышаются [9]. С другой стороны, чрезмерное поступление жиров подавляет синтез ОЕА в кишечнике и приводит к нарушению гомеостатических процессов, что свидетельствует о том, что диета, слишком богатая жирами, способствует переяданию, по крайней мере частично, подавляя насыщающий эффект ОЕА, получаемого из кишечника. Чрезмерное потребление жиров также снижает активность цепи вознаграждения мозга, включающей выделение дофамина, что приводит к компенсаторному потреблению еще более жирных продуктов для восстановления чувствительности к вознаграждению [10]. Было доказано, что введение ОЕА через внутрибрюшинные катетеры мышам, которые были приучены к диете с высоким содержанием жиров, восстановило дофаминергический ответ мозга, и эти животные стали есть больше пищи с низким содержанием жиров [11]. Кроме того, рацион с высоким содержанием жиров и сахарозы (HFHSD), которым кормили мышей-самцов, вызывал раннее и стойкое увеличение веса, гиперинсулинемию, а также приводил к таким нарушениям углеводного обмена, как нарушенная толерантность к глюкозе, нарушенная гликемия натощак и сахарный диабет [12].

ОЕА гидролизуются в олеиновую кислоту и этаноламин, что является основным механизмом прекращения его биологического действия. Структурно не связанными ферментами, участвующими в этой трансформации, являются амидгидролаза жирных кислот (FAAH) и амидаза N-ацилэтаноламиновой кислоты (NAAH). FAAH высоко экспрессируется в центральной нервной системе (ЦНС), печени и тонком кишечнике [12], тогда как NAAH распределяется в печени, головном мозге, почках [13], а также в эпителиальных клетках и собственной пластинке тощей кишки мыши [8].

Выводы

Дальнейшее изучение сигнальных молекул параканнабидной системы открывает новые перспективы их потенциального применения для лечения нарушений углеводного обмена, ожирения и расстройств пищевого поведения.

Список литературы:

1. Maria Beatrice Passani, corresponding author 1, * Gustavo Provensi, 2 and Daniele Piomelli, corresponding author 3, 4, 5, * Editorial: The paracannabinoid system: endocannabinoid-like lipids and their functions
2. Tsuboi K, Uyama T, Okamoto Y, Ueda N. Endocannabinoids and related n-acyl ethanolamines, biological activities and metabolism makoto murakami. *Inflammation Regener* (2018) 38:28. doi: 10.1186/s41232-018-0086-5
3. Igarashi M, DiPatrizio NV, Narayanaswami V, Piomelli D. Feeding-induced oleoylethanolamide mobilization is disrupted in the gut of diet-induced obese rodents. *Biochim Biophys Acta* (2015) 1851(9):1218–26. doi: 10.1016/j.bbali.2015.05.006
4. Gaetani S, Fu J, Cassano T, Dipasquale P, Romano A, Righetti L, et al. The fat-induced satiety factor oleoylethanolamide suppresses feeding through central release of oxytocin. *J Neurosci* (2010) 30:8096–101. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0036-10.2010
5. Adele, Friuli Marzia, Eramo Barbara, Gallelli Cristina Anna, Koczwara Justyna Barbara, Azari Elnaz Karimian, Paquot Adrien, Arnold Myrtha, Langhans Wolfgang, Muccioli Giulio G., Lutz Thomas Alexander, Gaetani Silvana “To brain or not to brain”: evaluating the possible direct effects of the satiety factor oleoylethanolamide in the central nervous system *Front. Endocrinol.*, 10 May 2023 Cellular Endocrinology Volume 14 – 2023 doi:10.3389/fendo.2023.1158287
6. Romano A, Potes CS, Tempesta B, Cassano T, Cuomo V, Lutz T, et al. Hindbrain noradrenergic input to the hypothalamic PVN mediates the activation of oxytocinergic neurons induced by the satiety factor oleoylethanolamide. *Am J Physiol Endocrinol Metab* (2013) 305:E1266–73. doi: 10.1152/ajpendo.00411.2013
7. Provensi G, Coccorello R, Umehara H, Munari L, Giacobuzzo G, Galeotti N, et al. Satiety factor oleoylethanolamide recruits the brain histaminergic system to inhibit food intake. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* (2014) 111:11527–32. doi: 10.1073/pnas.1322016111
8. Fu J, Astarita G, Gaetani S, Kim J, Cravatt BF, Mackie K, et al. Food intake regulates oleoylethanolamide formation and degradation in the proximal small intestine. *J Biol Chem* (2007) 282(2):1518–28. doi: 10.1074/jbc.M607809200
9. Volkow ND, Wang GJ, Baler RD. Reward, dopamine and the control of food intake: implications for obesity. *Trends Cognit Sci* (2011) 15(1):37–46. doi: 10.1016/j.tics.2010.11.001
10. Tellez LA, Medina S, Han W, Ferreira JG, Licona-Limón P, Ren X, et al. A gut lipid messenger links excess dietary fat to dopamine deficiency. *Science* (2013) 341(6147):800–2. doi: 10.1126/science.1239275
11. Lacroix S, Pechereau F, Leblanc N, Boubertakh B, Houde A, Martin C, et al. Rapid and concomitant gut microbiota and endocannabinoidome response to diet-induced obesity in mice. *mSystems* (2019) 4(6):e00407–19. doi: 10.1128/mSystems.00407-19
12. Katayama K, Ueda N, Kurahashi Y, Suzuki H, Yamamoto S, Kato I. Distribution of anandamide amidohydrolase in rat tissues with special reference to small intestine. *Biochim Biophys Acta* (1997) 1347(2-3):212–8. doi: 10.1016/S0005-2760(97)00078-7
13. Ueda N, Puffenberger RA, Yamamoto S, Deutsch DG. The fatty acid amide hydrolase (FAAH). *Chem Phys Lipids* (2000) 108(1-2):107–21. doi: 10.1016/s0009-3084(00)00190-0

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ ИПСК В ЛЕЧЕНИИ БОЛЕЗНЕЙ ЩИТОВИДНОЙ И ОКОЛОЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. ГЛАВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЙ В ЭТОЙ ОБЛАСТИ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Автор: Габаидзе Георгий Джемалович

Введение

Щитовидная железа является одним из важнейших органов в эндокринной системе человека. Гормоны, выделяемые ей, влияют на метаболические процессы в различных клетках, тканях и органах, а также оказывают регулирующее воздействие на развитие плода. Дефицит тироксина и трийодтиронина приводит к нарушению функции многих органов и систем, в том числе нервной и сердечно-сосудистой. Аутоиммунные заболевания щитовидной железы, включая хронический аутоиммунный тиреоидит, являются основными причинами гипотиреоза. Оперативные вмешательства на щитовидной железе, например, по поводу рака или диффузного токсического зоба, также неминуемо приводят к развитию гипотиреоза и необходимости в заместительной гормональной терапии.

Гипопаратиреоз (первичный, вторичный) — это эндокринное заболевание, характеризующееся низким уровнем кальция, высоким уровнем фосфора в сыворотке крови и неадекватной или отсутствующей секрецией паратиреоидного гормона (ПТГ). Наиболее распространенной терапевтической стратегией для лечения этого состояния является заместительная гормональная терапия, терапия кальцием и витамином D. К сожалению, в долгосрочной перспективе этого лечения может оказаться недостаточно для компенсации потери эндокринной функции.

Индукированные плюрипотентные стволовые клетки (иПСК) могут быть получены из зрелых или даже раковых клеток путем принудительной экспрессии маркеров стволовых клеток, таких как Oct4, Sox2, Мус и Klf4 [1]. Такие иПСК имитируют свойства эмбриональных стволовых клеток (ЭСК), что позволяет им потенциально дифференцироваться в самые разнообразные зрелые клетки. Как и ЭСК, иПСК имеют большие терапевтические перспективы в регенерации органов, трансплантации, моделировании заболеваний, противоопухолевой терапии. Терапия иПСК представляет собой принципиально новый подход, способный дополнить и потенциально заменить заместительные фармакологические методы лечения. В последние десятилетия терапия плюрипотентными стволовыми клетками стала предметом многочисленных исследований в области поиска альтернативных методов лечения заболеваний щитовидной и околощитовидных желез.

Цель исследования

Целью данной работы является описание актуальных направлений научных исследований в области терапии индуцированными плюрипотентными стволовыми клетками патологии щитовидной и околощитовидных желез.

Материалы и методы

Были проанализированы статьи по ключевым словам (thyroid stem cell therapy, parathyroid stem cell therapy) в базе данных PubMed.

Терапия иПСК заболеваний щитовидной железы

В последние годы исследователями были предприняты попытки в изучении возможности использования индуцированных плюрипотентных стволовых клеток в лечении заболеваний щитовидной железы. Так, Latif et al. [2] продемонстрировали возможность достижения эутиреоза у линии мышей с отсутствующей экспрессией рецептора тиреотропного гормона (ТТГ). Эмбриональные стволовые клетки, полученные из бластоцист с нокаутированным геном рецептора

ТТГ, подвергли трансфекции конструкциями Nkx2-1-GFP и Pax8-mcherry и индуцировали дифференцировку в неофолликулы. Полученные щитовидноподобные фолликулярные структуры были имплантированы под капсулу почки 4–6-недельным мышам с отсутствующей экспрессией гена рецептора ТТГ, а также в мышцы задних конечностей и переднюю камеру одного глаза. У пяти из протестированных мышей через 4 недели развился эутиреоз, и все мыши оставались эутиреоидными через 20 недель после имплантации (уровень Т4 в сыворотке крови полностью восстановился - $0,62 \pm 0,03$ до имплантации; $8,40 \pm 0,57$ мкг/дл после), а ранее повышенный уровень ТТГ стал нормальным или подавленным (от $391 \pm 7,6$ до $4,34 \pm 1,25$ нг/дл) в конце 20-недельного периода наблюдения. Эти предварительные исследования показывают, что данные мыши являются полезной моделью для имплантации стволовых клеток с целью лечения заболеваний щитовидной железы, сопровождающихся развитием гипотиреоза.

Терапия иПСК заболеваний околощитовидных желёз

Использование стволовых клеток имеет потенциальную возможность стать важным шагом вперёд в восстановлении повреждённой или отсутствующей ткани околощитовидных желёз.

Ignatoski et al. [3], а также Bingham et al. [4] исследовали возможность создания *in vitro* клеточной модели, способной вырабатывать ПТГ, используя эмбриональные стволовые клетки мыши и индуцированные стволовые клетки человека. Они использовали активин А и растворимые факторы Sonic Hedgehog, чтобы дифференцировать эти ЭСК в паращитовидноподобные клетки. Было показано, что эти клетки экспрессируют как маркеры генов дифференцировки паращитовидных желёз, так и гены дифференцировки, такие как гены CaSR и PTH. Была продемонстрирована способность этих дифференцированных клеток продуцировать и секретировать ПТГ. Результаты данных исследований показали, что дифференцировка иПСК в паращитовидноподобные клетки может быть потенциальным методом получения ткани, секретирующей ПТГ, с целью её использования для потенциальной терапии патологий околощитовидных желёз.

Заключение

В этом обзоре были рассмотрены результаты актуальных исследований в области использования индуцированных стволовых клеток в качестве потенциальной терапии различных заболеваний, сопровождающихся гипотиреозом и гипопаратиреозом вместо заместительной гормональной терапии. В рамках работ по имплантации иПСК мышам со сниженной функцией щитовидной и околощитовидных желёз была продемонстрирована возможность компенсации дефицита Т4 и ПТГ. Тем не менее, необходимы дополнительные исследования относительно биосовместимости, долгосрочной стабильности и взаимодействия трансплантатов с окружающей тканевой средой. Кроме того, необходимо определить относительное количество и размер имплантируемых структур для достижения оптимального результата. Кроме того, данная терапия в свою очередь может проложить путь к новым методам лечения ряда других эндокринных расстройств, характеризующихся повреждением органа или ткани.

Список литературы:

- 1 Sunyi Ye, Zhu Lixian, Stem Cell Therapy for Thyroid Diseases: Progress and Challenges, Current Therapeutic Research, Volume 96, 2022, 100665, <https://doi.org/10.1016/j.curtheres.2022.100665>.
- 2 Latif Rauf, Ma Risheng, Morshed Syed A., Tokat Bengu, Davies Terry F., Long Term Rescue of the TSH Receptor Knock-Out Mouse – Thyroid Stem Cell Transplantation Restores Thyroid Function, Frontiers in Endocrinology, Volume 12, 2021. doi: 10.3389/fendo.2021.706101
- 3 Woods Ignatoski, K.M.; Bingham, E.L.; Frome, L.K.; Doherty, G.M. Differentiation of Precursors into Parathyroid-like Cells for Treatment of Hypoparathyroidism. Surgery 2010, 148, 1086–1089; discussion 1089–1090.

4 Bingham, E.L.; Cheng, S.-P.; Woods Ignatoski, K.M.; Doherty, G.M. Differentiation of Human Embryonic Stem Cells to a Parathyroid-like Phenotype. *Stem Cells Dev.* 2009, 18, 1071–1080

АУТОИММУННЫЕ ПРОЦЕССЫ ПРИ ОЖИРЕНИИ

Автор: Брискман Татьяна Дмитриевна

Введение

В течение последних десятилетий внимание ученых, занимающихся вопросами ожирения, привлекают проблемы взаимоотношений между иммунитетом и метаболическими процессами. Известно, что жировая ткань синтезирует различные биологически активных пептиды, так называемые адипокины, которые действуют как на локальном (аутокринном/паракринном) уровне, так и системно. Они являются незаменимым связующим звеном между метаболизмом и оптимальным функционированием иммунной системы, однако нарушение регуляции при ожирении способствует поддержанию хронического неспецифического воспаления, в том числе при аутоиммунных процессах. Клинические данные свидетельствуют о том, что уровень активации аутоиммунитета увеличивается параллельно с ростом ожирения и метаболического синдрома, усугубляя проявления аутоиммунных заболеваний, таких как ревматоидный артрит [3,8], системная красная волчанка (СКВ) [4], воспалительные заболевания кишечника [5], рассеянный склероз [2,10]. Настоящий обзор посвящен анализу проведенных за последние 24 года исследований с целью выявления особенностей протекания аутоиммунных процессов у пациентов с ожирением.

Материалы и методы

Поиск проводился методом сплошной выборки с помощью без PubMed и Elibrary по ключевым словам: «obesity», «autoimmune disease», «autoimmunity», «adipokines», годы поиска - 2000-2024 г.

В ответ на ожирении происходит изменение модуляции иммунного ответа. Гипертрофия адипоцитов при избыточном накоплении жировой ткани приводит к секреции провоспалительных цитокинов, включая фактор некроза опухоли- α (TNF- α), IL-6, IL-8, MCP-1 [1, 11]. Избыточная секреция хемоаттрактантов приводит к миграции, в первую очередь, циркулирующих моноцитов и макрофагов в жировую ткань [1], усилению пролиферации и дифференцировки гранулоцитов [11]. При этом провоспалительная среда способствует изменению фенотипа макрофагов с противовоспалительных M2 на провоспалительные классически активируемые M1-макрофаги [12,13,14]. Последние экспрессируют CD11c и вырабатывают различные цитокины (IL-1b, IL-6, TGF-beta, TNF- α и др) [11], что способствует усилению пролиферации CD8 + цитотоксических Т-лимфоцитов, сдвиг CD4+ в сторону провоспалительных Th1 по отношению к Th2 [15], повышению активности Th17 с параллельным ингибированием Treg.

Т-лимфоциты играют важную роль в инициации, дальнейшем развитии аутоиммунного процесса и изменении аутоотолерантности [7]. Баланс Т-клеток смещается в сторону провоспалительных типов Т-лимфоцитов (Th1, Th17), которые могут дополнительно рекрутировать циркулирующие моноциты, усугубляя течение хронического воспалительного процесса. В свою очередь, аутоотолерантность поддерживается Treg-клетками, однако их снижение на фоне ожирения может спровоцировать развитие аутоиммунных заболеваний [6].

Как говорилось выше, адипокины, вырабатываемые жировой тканью, принимают активное участие в реализации иммунной функции. К наиболее изученным адипокинам относятся лептин, адипонектин, резистин, хемерин и вистфатин.

Лептин является основным адипокином и считается ключевым регулятором воспалительных реакций и метаболических процессов, концентрация которого положительно коррелирует с массой белой жировой ткани [8]. Лептин влияет как на врожденный, так и на адаптивный иммунный ответ, а рецептор лептина (LEPR) экспрессируется на поверхности большинства иммунных клеток. Лептин сам по себе обладает свойствами провоспалительного цитокина, аналогично другим белкам острой фазы, и индуцирует секрецию TNF- α , IL-6, IL-12 и др. [9]. Кроме того, после воздействия на адипоцит TNF- α и IL-1 уровни экспрессии циркулирующего лептина и лептина в жировой ткани увеличиваются, создавая петлю, компоненты которой влияют друг на друга, способствуя поддержанию хронического неспецифического воспаления [9]. В адаптивном иммунном ответе лептин оказывает влияние на T и B-лимфоциты: способствует дифференцировке и повышению активности провоспалительных Th1 и Th17, одновременно ингибируя Th2 и подавляя активность Treg (за счет увеличения активации пути mTOR) [28]. Нейтрализация лептина приводит к пролиферации аутоотолерантных Treg и лучшему подавлению аутоиммунных реакций, как *in vitro*, так и *in vivo* [17]. Такая картина отражает нарушение регуляции субпопуляции CD4⁺ T-лимфоцитов при многих аутоиммунных заболеваниях [1]. Например, в модели ревматоидного артрита лептин усиливает пролиферацию Th17 в воспаленных суставах и усугубляет течение заболевания [18], а также за счет синергизма с IL-1 вызывает активацию синтазы оксида азота в хондроцитах, что способствует поддержанию воспалительного процесса в пораженном суставе [19].

При этом уровень адипонектина – гормона с регуляторной и противовоспалительной активностью – обратно пропорционален количеству висцеральной жировой ткани [21] и его выработка уменьшается при увеличении массы тела. В моноцитах/макрофагах адипонектин подавляет выработку TNF- α и IL-6 [21,22] и индуцирует выработку противовоспалительных медиаторов: IL-10 и антагониста рецепторов IL-1 [23], однако при ожирении его снижение приводит к повышению вышеперечисленных цитокинов, что поддерживает течение хронического неспецифического воспаления, а вместе с тем повышает риск развития некоторых аутоиммунных заболеваний.

Наряду с лептином, у пациентов с ожирением повышается уровень резистина, хемерина, висфатина. Резистин является, главным образом, провоспалительным белком, способствующим рекрутированию и активации иммунных клеток [24, 25], стимулируя выработку IL-12 и TNF- α в макрофагах NFkB-зависимым образом. Точные молекулярные эффекты резистина на текущий момент неизвестны, а данные исследований противоречивы.

Эффекты хемерина реализуются путем воздействия на хемокиноподобный рецептор (CMKLR1), который экспрессируется на поверхности моноцитов и дендритных клеток как миелоидного, так и плазмодного ряда, тем самым участвуя в реакциях как врожденного, так и приобретенного иммунитета, а также на поверхности провоспалительных M1-макрофагов (но не на M2) [1,26,27]. Хемерин дополнительно к влиянию через CMKLR1 является мощным хемоаттрактантом и способствует перемещению NK-клеток в места воспаления. Из-за своей роли в рекрутировании воспалительных клеток хемерин исследовался при различных аутоиммунных заболеваниях, при которых, как и при ожирении, показано его повышение [8]. Например, хемерин обнаруживается локально в пораженных частях дермы при СКВ и эндотелии дермальных кровеносных сосудов [29], а при ревматоидном артрите повышенный уровень хемерина в плазме коррелирует с активностью заболевания [16].

Висфатин, называемый также колониестимулирующим фактором прекурсоров B-клеток, индуцирует воспалительный процесс во многих типах тканей, способствуя синтезу провоспалительных цитокинов, таких как TNF- α , IL-1 β , IL-6 [30] и действуя, как хемотаксический фактор для моноцитов и лимфоцитов, повышая экспрессию CCL2, CXCL2 и CXCL8 в эндотелиальных клетках, а также молекул адгезии, таких как ICAM-1 и VCAM-1 [31]. Более того, он способствует активации T-клеток, индуцируя экспрессию костимулирующих молекул CD54, CD40 и CD80 на моноцитах [30]. Например, при ревматоидном артрите висфатин усиливает воспалительный процесс и деструктивные изменения в пораженном суставе и в настоящее время изучается как потенциальная терапевтическая мишень при данном заболевании [7].

Заключение

Таким образом, представленные в настоящем обзоре данные свидетельствуют о том, что иммунологические и метаболические механизмы неразрывно связаны. Растет число заболеваний, ассоциированных с ожирением, поэтому крайне важно понять, как наличие избыточной массы тела влияет на иммунную систему и изменяет восприимчивость к аутоиммунным заболеваниям. Понимание иммунологических изменений, которые приводят к хроническому неспецифическому воспалению при ожирении, становится решающим для разработки методов лечения, снижающих риск манифестации и прогрессии аутоиммунных заболеваний у данных пациентов.

Список литературы:

1. Taylor EB. The complex role of adipokines in obesity, inflammation, and autoimmunity. *Clin Sci (Lond)* 2021; 135(6):731-752. doi: 10.1042/CS20200895.
2. Guerrero-García JJ, Carrera-Quintanar L, López-Roa RI, Márquez-Aguirre AL, Rojas-Mayorquín AE, Ortuño-Sahagún D. Multiple Sclerosis and Obesity: Possible Roles of Adipokines. *Mediators Inflamm.* 2016; 2016:4036232. doi: 10.1155/2016/4036232.
3. Jhun J.Y., Yoon B.Y., Park M.K., Oh H.J., Byun J.K., Lee S.Y. et al.. Obesity aggravates the joint inflammation in a collagen-induced arthritis model through deviation to Th17 differentiation. *Exp. Mol. Med.* 2013; 44: 424–431 doi: 10.3858/emm.2012.44.7.047
4. Hanna Kazazian N., Wang Y., Roussel-Queval A., Marcadet L., Chasson L., Laprie C. et al.. Lupus autoimmunity and metabolic parameters are exacerbated upon high fat diet-induced obesity due to TLR7 signaling. *Front. Immunol.*, 2019. doi: 10.3389/fimmu.2019.02015
5. Paik J., Fierce Y., Treuting P.M., Brabb T. and Maggio-Price L. High-fat diet-induced obesity exacerbates inflammatory bowel disease in genetically susceptible Mdr1a^{-/-} male mice. *J. Nutr.*, 2013; 143(1):1240–1247 doi: 10.3945/jn.113.174615
6. Kwiat VR, Reis G, Valera IC, Parvatiyar K, Parvatiyar MS. Autoimmunity as a sequela to obesity and systemic inflammation. *Front Physiol.* 2022; 13:887702. doi: 10.3389/fphys.2022.887702.
7. Bao JP, Chen WP, Wu LD. Visfatin: a potential therapeutic target for rheumatoid arthritis. *J Int Med Res.* 2009 ;37(6):1655-61. doi: 10.1177/147323000903700601.
8. Neumann E, Hasseli R, Ohl S, Lange U, Frommer KW, Müller-Ladner U. Adipokines and Autoimmunity in Inflammatory Arthritis. *Cells.* 2021; 10(2): 216. doi: 10.3390/cells10020216.
9. La Cava A. Leptin in inflammation and autoimmunity. *Cytokine.* 2017; 98: 51-58. doi: 10.1016/j.cyto.2016.10.011.
10. Correale J, Marrodan M. Multiple sclerosis and obesity: The role of adipokines. *Front Immunol.* 2022; 13: 1038393. doi: 10.3389/fimmu.2022.1038393.
11. Мигачева Н.Б., Скворцова О.В., Каганова Т.И., Гинзбург А.С. Парадоксы иммунного ответа при ожирении. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (28): 30–36. doi: 10.33978/2307-3586-2023-19-28-30-36
12. Lumeng CN, Bodzin JL, Saltiel AR. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *J Clin Invest.* 2007; 117(1):175-84. doi: 10.1172/JCI29881.
13. Ramkhalawon B, Hennessy EJ, Ménager M, Ray TD, Sheedy FJ, Hutchison S, Wanschel A, Oldebeken S, Geoffrion M, Spiro W, Miller G, McPherson R, Rayner KJ, Moore KJ. Netrin-1 promotes adipose tissue macrophage retention and insulin resistance in obesity. *Nat Med.* 2014; 20(4):377-84. doi: 10.1038/nm.3467. Epub 2014 Mar 2.
14. Kratz M., Coats B.R., Hisert K.B., Hagman D., Mutskov V., Peris E. et al.. Metabolic dysfunction drives a mechanistically distinct proinflammatory phenotype in adipose tissue macrophages. *Cell Metab.* 2014, 614–625. doi: 10.1016/j.cmet.2014.08.010
15. Wajchenberg B.L. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr. Rev.* 2000, 697–738. doi: 10.1210/edrv.21.6.0415
16. Tolusso B., Gigante M.R., Alivernini S., Petricca L., Fedele A.L., Di Mario C., Aquilanti B., Magurano M.R., Ferraccioli G., Gremese E. Chemerin and PEDF Are Metaflammation-Related Biomarkers of Disease Activity and Obesity in Rheumatoid Arthritis. *Front. Med.* 2018; 5:207. doi: 10.3389/fmed.2018.00207.

17. De Rosa V, Procaccini C, Calì G, Pirozzi G, Fontana S, Zappacosta S, La Cava A, Matarese G. A key role of leptin in the control of regulatory T cell proliferation. *Immunity*. 2007; 26:241–255. doi: 10.1016/j.immuni.2007.01.011. PMID: 17307705.
18. Deng J., Liu Y., Yang M., Wang S., Zhang M., Wang X. et al.. (2012) Leptin exacerbates collagen-induced arthritis via enhancement of Th17 cell response. *Arthritis Rheum*. 2012; 64: 3564–3573 doi: 10.1002/art.34637
19. Otero M., Lago R., Lago F., Reino J.J. and Gualillo O. Signalling pathway involved in nitric oxide synthase type II activation in chondrocytes: synergistic effect of leptin with interleukin-1. *Arthritis Res. Ther*. 2005; 7: 581591 doi:10.1186/ar1708
20. Gao M, Cui D, Xie J. The role of adiponectin for immune cell function in metabolic diseases. *Diabetes Obes Metab*. 2023; 25(9):2427-2438. doi: 10.1111/dom.15151.
21. Yokota T., Meka C.S., Kouro T., Medina K.L., Igarashi H., Takahashi M. et al.. Adiponectin, a fat cell product, influences the earliest lymphocyte precursors in bone marrow cultures by activation of the cyclooxygenase-prostaglandin pathway in stromal cells. *J. Immunol*. 2003; 171: 5091–5099 doi:10.4049/jimmunol.171.10.5091.
22. Yokota T., Oritani K., Takahashi I., Ishikawa J., Matsuyama A., Ouchi N. et al.. Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. *Blood* 2000; 96: 1723–1732 doi:10.1182/blood.V96.5.1723
23. Tsatsanis C., Zacharioudaki V., Androulidaki A., Dermitzaki E., Charalampopoulos I., Minas V. et al.. Adiponectin induces TNF-alpha and IL-6 in macrophages and promotes tolerance to itself and other pro-inflammatory stimuli. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 2005; 335: 1254–1263 doi:10.1016/j.bbrc.2005.07.197
24. Carrion M., Frommer K.W., Perez-Garcia S., Muller-Ladner U., Gomariz R.P., Neumann E. The Adipokine Network in Rheumatic Joint Diseases. *Int. J. Mol. Sci*. 2019; 20:4091. doi: 10.3390/ijms20174091.
25. Bokarewa M., Nagaev I., Dahlberg L., Smith U., Tarkowski A. Resistin, an adipokine with potent proinflammatory properties. *J. Immunol*. 2005; 174: 5789–5795. doi: 10.4049/jimmunol.174.9.5789.
26. Du X-Y, Leung LLK. Proteolytic regulatory mechanism of chemerin bioactivity. *Acta Biochim Biophys Sin* 2009; (4): 973–979 doi: 10.1093/abbs/gmp091.
27. Wittamer V, Franssen JD, Vulcano M et al. Specific recruitment of antigenpresenting cells by chemerin, a novel processed ligand from human inflammatory fluids. *J Exp Med* 2003; 198: 977-985 doi: 10.1084/jem.20030382
28. Procaccini C, De Rosa V, Galgani M, Carbone F, Cassano S, Greco D, Qian K, Auvinen P, Calì G, Stallone G, Formisano L, La Cava A, Matarese G. Leptin-induced mTOR activation defines a specific molecular and transcriptional signature controlling CD4+ effector T cell responses. *J Immunol*. 2012; 189:2941–2953. doi: 10.4049/jimmunol.1200935.
29. Vermi W., Riboldi E., Wittamer V., Gentili F., Luini W., Marrelli S. et al.. Role of ChemR23 in directing the migration of myeloid and plasmacytoid dendritic cells to lymphoid organs and inflamed skin. *J. Exp. Med*. 2005; 201: 509–515 doi:10.1084/jem.20041310
30. Moschen AR, Kaser A, Enrich B, Mosheimer B, Theurl M, Niederegger H, et al.. Visfatin, an adipocytokine with proinflammatory and immunomodulating properties. *J Immunol* 2007; 178(3): 1748–1758. doi: 10.4049/jimmunol.178.3.1748
31. Kim SR, Bae YH, Bae SK, Choi KS, Yoon KH, Koo TH, et al.. Visfatin enhances ICAM-1 and VCAM-1 expression through ROS-dependent NF-kappaB activation in endothelial cells. *Biochim Biophys Acta* 2008; 1783(5): 886–895. doi: 10.1016/j.bbamcr.2008.01.004
32. Procaccini C, De Rosa V, Galgani M, Abanni L, Calì G, Porcellini A, Carbone F, Fontana S, Horvath A, La Cava TL, Matarese G. An oscillatory switch in mTOR kinase activity sets regulatory T cell responsiveness. *Immunity*. 2010; 33:929–941. doi: 10.1016/j.immuni.2010.11.024.

ВЛИЯНИЕ МИОКИНОВ НА РАБОТУ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ

Автор: Дворянычikov Ярослав Владимирович

Более 50 лет назад предполагалось, что сигнальные пути от тренировки скелетных мышц к другим органам опосредованы не только через нервную систему, поскольку электрическая стимуляция парализованных мышц у пациентов не вызывает те же типы физиологических изменений, которые были обнаружены у здоровых людей. В связи с чем было предположено, что один или несколько гуморальных факторов должны высвобождаться из сокращающихся мышц в системный кровоток. До того, как такие факторы были идентифицированы, их называли «фактором работы» или «фактором упражнений» [1]. Открытие 2000 года о том, что скелетные мышцы производят и высвобождают интерлейкин-6 (IL-6) в системный кровоток, а также исследования, проведенные в последующие годы, продемонстрировали, что IL-6 оказывает множественные метаболические эффекты в других частях тела, идентифицировали IL-6 как фактор физической нагрузки, а скелетные мышцы как секреторный орган с эндокринными функциями [2]. Учитывая многочисленные физиологические, метаболические и иммунологические эффекты физических упражнений, было очевидно, что существует более одного фактора физических упражнений. В 2003 году был введен термин "миокин", который подразумевает под собой цитокины и другие пептиды, которые продуцируются и высвобождаются мышечными волокнами и оказывают аутокринное, паракринное или эндокринное действие [3]. В этом мини-обзоре основное внимание будет уделено IL-6, иризину и мусклину.

IL-6:

В настоящее время исследования подтверждают, что IL-6 является многофункциональным цитокином, способным вызывать как про-, так и противовоспалительные эффекты в зависимости от контекста. IL-6 проявляет свою биологическую активность через две молекулы: рецептор IL-6 альфа (IL-6R α или CD126) и gp130. Комплекс рецепторов IL-6R/gp130 также приводит к активации пути Ras-Raf-ERK (киназа, регулируемая внеклеточным сигналом) и MAPK (митоген-активируемая протеинкиназа), а также PI3K (фосфоинозитид-3-киназа) и белка серин/треонин [4]. Внутримышечный IL-6 способствует поглощению глюкозы и окислению жиров через сигнальные пути PI3K и AMPK соответственно, а также улучшает чувствительность к инсулину, блокируя провоспалительные сигнальные пути в мышечной ткани, а также приводит к увеличению экспрессии транспортера глюкозы 4 (GLUT-4), что в свою очередь приводит к повышению чувствительности к инсулину [5]. На моделях животных, склонных к воспалению, повышение уровня IL-6 в печени подавляет транскрипцию липогенных генов, активирует транскрипцию генов, связанных с окислением жирных кислот в печени, тем самым препятствует развитию жировой дистрофии [6]. В исследовании на мышцах было выявлено, что при дефиците IL-6, после травмы седалищного нерва, наблюдалось снижение амплитуды сенсорных потенциалов действия, снижение температурной чувствительности и нарушение регенерации по сравнению с контрольной группой дикого типа, что может быть одним из возможных терапевтических точек приложения в будущем у пациентов с диабетической полинейропатией [7].

Иризин:

Иризин представляет собой миокин, высвобождаемый в кровоток в результате расщепления белка 5, содержащего домен фибронектина III типа (FNDC5), инициируемого мышечным сокращением [8]. Многочисленные исследования показали, что уровни иризина ниже у пациентов с диабетом 2 типа по сравнению со здоровыми людьми, даже после поправки на возраст, пол и индекс массы тела [9]. Иризин, по-видимому, способствует увеличению расхода энергии за счет преобразования белой жировой ткани в бурую, путём стимуляции и усиления экспрессии гена разобщающего белка 1 [10]. В результате этого преобразования происходит усиление термогенеза, что способствует улучшению толерантности к глюкозе, снижению резистентности к инсулину и снижению массы тела. Иризин ослабляет липогенез, индуцированный пальмитиновой кислотой, и глюконеогенез, индуцированный глюкозаминном, посредством путей PRMT3 (Protein Arginine Methyltransferase 3) и PI3K/Akt, в гепатоцитах [11]. Более того, сверхэкспрессия FNDC5/иризина увеличивает расход энергии и чувствительность к инсулину, одновременно снижая гипергликемию, гиперлипидемию и

артериальное давление у мышей [12]. Учитывая, что иризин обладает пролиферативным и антиапоптотическим действием на β -клетки, снижение кровотока также может быть дополнительным защитным механизмом островков при глюкотоксических состояниях. Кроме того, клиническое исследование показало, что уровень иризина в сыворотке снижается у взрослых с ожирением и неалкогольной жировой болезнью печени, что напрямую было связано с содержанием триглицеридов в печени. Иризин может способствовать стимулированию остеобластогенеза путём увеличения уровня мРНК остеогенной дифференцировки генов остеогенеза (Runx2, ALP и OCN) и передачи сигналов Wnt/ β -катенина (β -катенин, Lef-1 и Tcf-4), что приводит к стимулированию аутофагии мезенхимальных стволовых клеток костного мозга и остеогенной дифференцировке через сигнальный каскад Wnt/ β -катенин [13]. В последние годы было установлено, что иризин способствует пролиферации и дифференцировке остеобластов посредством активации путей P38 и ERK 21. Исследования на мышцах с глобальным нокаутом гена FNDC5, обнаружили, что иризин непосредственно действует на интегриновый рецептор αV на остеоцитах и увеличивает резорбцию кости путем добавления экспрессии склеростина при индукции остеокластов [14].

Мусклин:

Мусклин представляет собой миокин, индуцируемый физической нагрузкой, первоначально идентифицированный в 2003 году как пептид костного происхождения (остеокрин), однако впоследствии установлено, что экспрессия в скелетных мышцах превышает костную более чем в 10 раз [15]. Учитывая, что повышенный уровень мускулина в системном кровотоке играет важную роль в метаболических нарушениях при ожирении, путем ингибирования термогенного метаболизма в жировых тканях, предполагается, что блокада мускулина может иметь терапевтический потенциал в комплексном лечении ожирения. Чтобы проверить это, были использованы два независимых подхода: были созданы мыши с нокаутом мускулина (мусклин-МКО), специфичных для мышц. Успешный нокаут мускулина в скелетных мышцах был подтвержден с помощью количественной ПЦР и вестерн-блоттинга уровней мРНК и белка мускулина соответственно, что приводит к значительному уменьшению мускулина в системном кровотоке. Беговые качества и морфология мышц у мышей мусклин-МКО и контрольных мышей оставались неотличимыми. Интересно, что мыши мусклин-МКО продемонстрировали значительно более высокую способность поддерживать температуру тела во время воздействия низких температур как в условиях стандартной диеты, так и в условиях диеты с высоким содержанием жира. Уровни глюкозы в крови натощак также были значительно ниже у мышей мусклин-МКО, получавших диету с высоким содержанием жира, чем у мышей в контрольной группе. Дальнейшие анализы показали, что мыши мусклин-МКО демонстрируют улучшенную толерантность к глюкозе и чувствительность к инсулину. Хотя масса тела, жировая и нежировая были одинаковыми у мышей мусклин-МКО и контрольных мышей, а средний размер адипоцитов был значительно ниже у мышей мусклин-МКО по сравнению с контрольными мышцами [16].

Вывод:

Углублённое исследование открытых миокинов, идентификация новых миокинов и их специфической роли, вероятно, приведет к созданию новых терапевтических целей для заболеваний, связанных с образом жизни. Дальнейшие исследования могут представить нам миокины, как биомаркеры для мониторинга количества, интенсивности и режима упражнений, достаточных для индукции специфических физиологических и метаболических реакций у людей, например, с диабетом или нейродегенеративными заболеваниями, в связи с чем роль миокинов в медицине выглядит многообещающей.

Список литературы:

1. Severinsen MCK, Pedersen BK. Muscle-Organ Crosstalk: The Emerging Roles of Myokines [published correction appears in *Endocr Rev.* 2021 Jan 28;42(1):97-99]. *Endocr Rev.* 2020;41(4):594-609. doi:10.1210/endrev/bnaa016

2. Steensberg A, van Hall G, Osada T, Sacchetti M, Saltin B, Klarlund Pedersen B. Production of interleukin-6 in contracting human skeletal muscles can account for the exercise-induced increase in plasma interleukin-6. *J Physiol*. 2000;529 Pt 1(Pt 1):237-242. doi:10.1111/j.1469-7793.2000.00237.x
3. Pedersen BK, Steensberg A, Fischer C, et al. Searching for the exercise factor: is IL-6 a candidate? *J Muscle Res Cell Motil*. 2003;24(2-3):113-119. doi:10.1023/a:1026070911202
4. Belizário JE, Fontes-Oliveira CC, Borges JP, Kashiabara JA, Vannier E. Skeletal muscle wasting and renewal: a pivotal role of myokine IL-6. *Springerplus*. 2016; 5:619. Published 2016 May 13. doi:10.1186/s40064-016-2197-2
5. Kim G, Kim JH. Impact of Skeletal Muscle Mass on Metabolic Health. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2020;35(1):1-6. doi:10.3803/EnM.2020.35.1.1
6. Gavito AL, Bautista D, Suarez J, et al. Chronic IL-6 Administration Desensitizes IL-6 Response in Liver, Causes Hyperleptinemia and Aggravates Steatosis in Diet-Induced-Obese Mice. *PLoS One*. 2016;11(6):e0157956. Published 2016 Jun 22. doi: 10.1371/journal.pone.0157956
7. Cox AA, Sagot Y, Hedou G, et al. Low-Dose Pulsatile Interleukin-6 As a Treatment Option for Diabetic Peripheral Neuropathy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017; 8:89. Published 2017 May 2. doi:10.3389/fendo.2017.00089
8. Catalán V, Frühbeck G, Gómez-Ambrosi J. Inflammatory and Oxidative Stress Markers in Skeletal Muscle of Obese Subjects. *Obesity*. Published online 2018:163-189. doi: <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-812504-5.00008-8>
9. Du X., Jiang W., Lv Z. Lower Circulating Irisin Level in Patients with Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hormone and Metabolic Research*. 2016;48(10):644-652. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0042-108730>
10. Hofmann T, Elbelt U, Stengel A. Irisin as a muscle-derived hormone stimulating thermogenesis--a critical update. *Peptides*. 2014; 54:89-100. doi: 10.1016/j.peptides.2014.01.016
11. Perakakis, N., Triantafyllou, G., Fernández-Real, J. et al. Physiology and role of irisin in glucose homeostasis. *Nat Rev Endocrinol* 13, 324–337 (2017). doi:10.1038/nrendo.2016.221
12. Xiong XQ, Chen D, Sun HJ, et al. FNDC5 overexpression and irisin ameliorate glucose/lipid metabolic derangements and enhance lipolysis in obesity. *Biochim Biophys Acta*. 2015;1852(9):1867-1875. doi: 10.1016/j.bbadis.2015.06.017
13. Kornel A, Den Hartogh DJ, Klentrou P, Tsiani E. Role of the Myokine Irisin on Bone Homeostasis: Review of the Current Evidence. *Int J Mol Sci*. 2021;22(17):9136. Published 2021 Aug 24. doi:10.3390/ijms22179136
14. Kim H, Wrann CD, Jedrychowski M, et al. Irisin Mediates Effects on Bone and Fat via αV Integrin Receptors [published correction appears in *Cell*. 2019 Jul 11;178(2):507-508]. *Cell*. 2018;175(7):1756-1768.e17. doi: 10.1016/j.cell.2018.10.025
15. Re Cecconi AD, Forti M, Chiappa M, et al. Musclin, A Myokine Induced by Aerobic Exercise, Retards Muscle Atrophy During Cancer Cachexia in Mice. *Cancers (Basel)*. 2019;11(10):1541. Published 2019 Oct 12. doi:10.3390/cancers11101541

16. Jin L, Han S, Lv X, et al. The muscle-enriched myokine Musclin impairs beige fat thermogenesis and systemic energy homeostasis via Tfr1/PKA signaling in male mice. Nat Commun. 2023;14(1):4257. Published 2023 Jul 19. doi:10.1038/s41467-023-39710-z

МОЗАИЦИЗМ ПРИ ЭНДОКРИННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ.

Автор: Яхина Ильвира Илдаровна

Введение.

Мозаицизм-присутствие в одном организме двух и более генетически различающихся клеточных линий, происходящих от одной зиготы. Мозаицизм возможен как на уровне целой хромосомы - хромосомный, так и в меньшем масштабе - генный, вплоть до отдельного нуклеотида в составе ДНК. Мозаицизм может возникнуть при: кроссинговере, соматических мутаций в зиготе или на ранних стадиях дробления, неправильном расхождении (сегрегации) хромосом при делении клеточного ядра (митозе). Мозаицизм может существовать как в соматических клетках, так и в клетках зародышевой линии. Если мозаицизм встречается только соматической популяции клеток, фенотипический эффект будет зависеть от размера популяции мозаичных клеток и сроков возникновения мутаций, такой признак не передается потомству. Если мозаицизм встречается только в популяции клеток зародышевой линии, индивидуум не будет иметь фенотипических проявлений, но его потомки унаследуют данный признак. Также возможно, что в случае индукции мозаицизма в раннем онтогенезе, как соматические, так и клетки зародышевой линии будут мозаичны. Если патологический клон представлен во всех тканях организма, говорят об истинном (генерализованном) мозаицизме, если ограничен клетками какой-либо одной ткани – ограниченный мозаицизм. Для диагностики мозаицизма исследуют кариотип крови или клеток ткани, для диагностики ограниченного мозаицизма требуется большее число клеток, чем при диагностике полных форм, так как часть клеток будут демонстрировать обычный кариотип.

Гоносомный мозаицизм.

Мозаицизм по половым хромосомам часто сопровождает гоносомные анеуплоидии и несбалансированные структурные аномалии хромосом X и Y, в том числе микроструктурные перестройки. Наиболее часто мозаицизм обнаруживают при синдроме Шершевского-Тернера (СШТ) (до 50-80%) и нарушениях формирования пола (НФП), связанных с мозаицизмом по гоносомам, например, 45,X/46,XY, и его вариантах, полисомии по гоносомам, при структурных аномалиях хромосом X и Y- кольцевых, изохромосомах, изодисцентрических хромосомах.

Клинические проявления СШТ чрезвычайно разнообразны, и степень их выраженности крайне вариабельна. Основные клинические характеристики СШТ: задержка роста, гипогонадотропный гипогонадизм, стигмы дизэмбриогенеза (крыловидные складки шеи, низкий рост волос, птоз, эпикант, высокое готическое небо, бочкообразная грудная клетка). При мозаичных вариантах кариотипа при СШТ отмечается более благоприятный ростовой прогноз, меньшее количество стигм, у 30% девочек может развиваться частичный собственный пубертат, у единичных пациенток возможна самостоятельная беременность, что связано с наличием нормального клона клеток. При низкоуровневом варианте мозаицизма клинические проявления синдрома могут вообще отсутствовать.

При синдроме Клайнфельтера мозаицизм (46,XY/47,XXY) встречается примерно в 15% случаев. Типичным проявлением синдрома является наличие маленьких плотных яичек, данный признак практически не встречается при других формах гипогонадизма, однако при мозаичных формах отмечается далеко не у всех пациентов. При мозаицизме клинические симптомы менее выражены, у

пациентов отмечается олигозооспермия (снижение числа сперматозоидов), отдельные больные сохраняют способность к оплодотворению.

Мозаицизм XX/XY может быть причиной различных аномалий формирования пола, наиболее частая из которых овотестикулярная форма НФП.

Генный мозаицизм.

Синдром МакКьюна—Олбрайта—Брайцева (СМОБ) — редкое генетическое заболевание, связанное с эмбриональной потенциально летальной мутацией в гене GNAS. Клинические признаки заболевания включают пятна цвета «кофе с молоком», фиброзную дисплазию и гиперфункцию эндокринных желез. Поскольку мутации в гене GNAS при СМОБ возникают постзиготного, для данного заболевания характерен мозаицизм. Чем раньше в периоде эмбриогенеза возникает мутация, тем больше клеток будут содержать патологический G-белок и тем тяжелее будут клинические проявления.

Нейрофиброматоз первого типа (НФ-1) – аутосомно-доминантное заболевание с высокой пенетрантностью, обусловленное нарушениями в гене-супрессоре опухолевого роста NF1. У пациентов с генерализованной мозаичной формой НФ-1 гиперпигментированные пятна на коже и нейрофибромы не ограничены определенным сегментом тела, что делает их фенотип клинически неотличимым от классического НФ-1, обусловленного герминальной мутацией в гене NF1. Для пациентов с локализованной (сегментарной) формой НФ-1 характерно одностороннее полное или частичное поражение какого-либо кожного сегмента, на котором могут присутствовать пятна кофейного цвета и нейрофибромы как изолированно, так и одновременно. Определение формы мозаицизма важно для прогноза вероятности рождения здорового потомства. При генерализованной форме вероятность того, что ребенок унаследует патогенный генетический вариант, прямо пропорциональна доле клеток с мутантным аллелем в пуле половых клеток родителя. При сегментарном НФ-1 предполагается что в ткани гонад родителя отсутствуют клетки, несущие патогенный аллель.

Заключение.

Мозаицизм — естественное и крайне распространенное явление, встречающееся на всех стадиях развития организма, как в эмбриогенезе, так и постнатальном периоде. Согласно исследованиям эмбрионов, созданных при помощи искусственного оплодотворения, частота мозаичности снижается от стадии дробления к стадии бластоцисты. Частота соматических мутаций значительно выше, чем в клетках зародышевой линии. Мозаичные формы синдромов имеют более мягкие клинические проявления, чем их полные формы.

При генном мозаицизме, учитывая соматический характер мутаций, детекция их стандартной методикой полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующим секвенированием по Сэнгеру возможна в пораженных тканях, с высоким содержанием мутантных аллелей, тогда как эффективность этой методики при исследовании образцов ДНК периферической крови крайне мала. Метод высокопроизводительного параллельного секвенирования (NGS), позволяющий анализировать последовательность ДНК в образцах с малым ее количеством, активно используется при детекции соматических мутаций. Метод ПЦР в режиме реального времени с использованием технологии детекции соматических мутаций TaqMan (competitive allele-specific TaqMan PCR) также оказался успешным при исследовании соматических мутаций по образцам с низким содержанием мутантных аллелей.

Список литературы:

- 1) Черных В.Б. Гоносомные аномалии и CNV, и их диагностика. *Медицинская генетика*. 2018;17(10):8-14. Doi:10.25557/2073-7998.2018.10.8-14

- 2) Тарская Л.А., Прытков А.Н., Трубников В.И., Патютко Р.С., Касаткина Э.П., Козлова С.И. Клинико-кариотипическая характеристика синдрома Шерешевского-Тернера. *Проблемы Эндокринологии*. 1996;42(3):22-24. Doi:10.14341/probl12038
- 3) Требка Е.Г. Синдром Клайнфельтера: низкоуровневый и тканевой мозаицизм. *Медицинская генетика*. 2020;19(3):43-44. Doi:10.25557/2073-7998.2020.03.43-44
- 4) Rajiv C. McCoy. (2017). Mosaicism in Preimplantation Human Embryos: When Chromosomal Abnormalities Are the Norm. *Trends in Genetics*. **33**, 448-463;
- 5) Tyl H. Taylor, Susan A. Gitlin, Jennifer L. Patrick, Jack L. Crain, J. Michael Wilson, Darren K. Griffin. (2014). The origin, mechanisms, incidence and clinical consequences of chromosomal mosaicism in humans. *Human Reproduction Update*. **20**, 571-581;
- 6) Маказан Н.В., Орлова Е.М., Колодкина А.А., Карева М.А., Калинин Н.Ю., Васильев Е.В., Тюльпаков А.Н., Петеркова В.А. Роль молекулярно-генетических методов исследования в диагностике синдрома МакКьюна—Олбрайта—Брайцева. *Проблемы Эндокринологии*. 2017;63(6):360-368.
- 7) Карандашева К.О., Пащенко М.С., Дёмина Н.А., Акимова И.А., Макиенко О.Н., Петухова М.С., Бессонова Л.А., Анисимова И.В., Танас А.С., Залетаев Д.В., Стрельников В.В., Кузнецова Е.Б. Соматический мозаицизм при нейрофиброматозе первого типа. *Медицинская генетика*. 2019;18(5):28-36. Doi:10.25557/2073-7998.2019.05.28-36

МЕТАБОЛИЗМ ВИТАМИНА D ПРИ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ.

Автор: Бегова Камила Шамильевна

Введение

Витамин D (D2, D3) – это группа жирорастворимых веществ, которые, строго говоря, не могут рассматриваться как витамины. Витамин D является гормоном, так как он может образовываться в организме под воздействием УФ-лучей и действует опосредованно через рецепторы. (1). Использование витамина D для поддержания здоровья костей - это, конечно, его наиболее известная функция, но в последнее время также стало понятно, что он играет ключевую роль в регуляции большого количества генов, связанных с различными физиологическими процессами. Недостаток витамина D становится все более широко распространенной проблемой, связанной с различными заболеваниями, такими как рак, гипертония, инфекции и аутоиммунные нарушения. Дефицит витамина D обычно определяется как уровень менее 20 нг/мл и наблюдается как среди здоровых, так и среди больных в различных частях мира, в основном в северных регионах (2).

Витамин D и иммунная система

Витамин D применялся в лечении инфекций, включая туберкулез, даже до появления эффективных антибиотиков. Пациентов с туберкулезом направляли в санатории, где в лечебном курсе использовалось солнечное излучение, предполагая напрямую воздействующее на патоген. Масло печени трески, содержащее большое количество витамина D, также применялось для лечения туберкулеза и профилактики инфекций (3). Многочисленные исследования показали ассоциацию между низким уровнем витамина D и повышенным риском инфекций. Одно из таких исследований, охватывающее почти 19 000 человек в период с 1988 по 1994 год, выявило, что индивидуумы с низким уровнем витамина D (<30 нг/мл) чаще страдали от инфекций верхних дыхательных путей, чем те, у кого уровень был достаточным, даже после корректировки на различные переменные, включая сезон, возраст, пол, массу тела и расу (4). Было проведено множество других исследований, изучающих связь между уровнем витамина D и риском различных инфекций, таких как грипп (5), бактериальный вагиноз (6) и ВИЧ (7). Все они подтвердили связь между недостаточным уровнем витамина D и повышенным риском инфекций. Недавнее проспективное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, использующее объективный критерий - культуру мазка из носоглотки

вместо самоотчета, и администрирующее терапевтические дозы витамина D, продемонстрировало статистически значимое (42%) снижение риска заболевания гриппом при приеме витамина D (8).

Роль витамина D в регуляции иммунных реакций обусловлена наличием рецептора витамина D (VDR) в практически всех клетках иммунной системы, включая активированные CD4 и CD8 Т-клетки, В-клетки, нейтрофилы и антигенпрезентирующие клетки (APC), такие как макрофаги и дендритные клетки (DC) (9). Кроме того, иммунные сигналы могут влиять на экспрессию белков, связанных с метаболизмом витамина D. В результате активации 1,25(OH)2D3 усиливаются врожденные иммунные реакции, включая хемотаксис и фагоцитоз макрофагами (10), а также синтез антимикробных белков, таких как кателицидин LL37 (11) или бета-дефензин (12). 1,25(OH)2D3 также оказывает влияние на антигенпрезентирующие клетки, ингибируя экспрессию главного комплекса гистосовместимости II (МНСII), костимулирующих молекул и продукцию цитокинов IL-12 и IL-23 (13-16). Это приводит к сдвигу поляризации Т-клеток от фенотипа TH1 и TH17 к TH2 (14, 16, 17). Кроме того, 1,25(OH)2D3 подавляет дифференциацию плазматических клеток, синтез иммуноглобулинов IgG и IgM, и пролиферацию В-клеток (18). Он также влияет на продукцию цитокинов различных типов Т-клеток, таких как TH1 (IL-2 и IFN- γ), TH9 (IL-9) (19), и TH17 (IL-17 и IL-21) (20), стимулируя при этом продукцию цитокина TH2 (IL-4) (21, 22). Помимо прочего, 1,25(OH)2D3 способствует развитию регуляторных Т-клеток (Treg) путем модуляции дендритных клеток и прямого воздействия на Т-клетки (23, 24, 25).

Витамин D и аутоиммунные заболевания

Учитывая предполагаемую функцию витамина D в регуляции иммунитета, неудивительно, что его недостаток ассоциируется как с аллергическими (26), так и с аутоиммунными заболеваниями (27). Рост распространенности рассеянного склероза коррелирует с удалением от экватора, что указывает на возможное влияние окружающей среды, включая солнечный свет и витамин D (28). Это подтверждают исследования в Великобритании, которые показали влияние сезона рождения на риск развития иммунологических заболеваний, связанное с уровнем 25(OH)D3 в крови (29). Генетические варианты, влияющие на статус витамина D, также ассоциированы с развитием и прогрессированием рассеянного склероза (30). Однако различия в поле, этнических группах и подтипах рассеянного склероза затрудняют точное определение роли витамина D в этом контексте (31-33). И хотя некоторые исследования показывают положительные эффекты добавок витамина D в симптоматике рассеянного склероза, эти результаты не всегда стабильны. Для более точного определения эффективности витамина D в снижении риска и прогрессирования рассеянного склероза требуются дальнейшие крупные рандомизированные контролируемые исследования (34).

Как и в случае с рассеянным склерозом, дефицит витамина D также часто встречается при системной красной волчанке (СКВ), где низкий уровень витамина D в крови связан с нарушением процесса аутофагии, увеличением уровней циркулирующего IFN α , повышением числа CD4+/CD8+ Т-клеток и уменьшением уровня противовоспалительных цитокинов (35-38). Исследования показали различное воздействие потребления витамина D на течение СКВ: некоторые не выявили его влияния на тяжесть заболевания (39), в то время как другие отмечали снижение активности заболевания у молодых взрослых (40). Подобно РС, требуются дополнительные исследования для определения оптимальных доз и сроков приема витамина D.

Сахарный диабет 1-го типа (СД1) также ассоциируется с недостатком витамина D: его дефицит коррелирует с повышенным риском развития СД1 (41). Проспективные контролируемые исследования показали, что пациенты с СД1, получающие добавки витамина D и имеющие более высокий уровень 25-OHD3 в крови, имеют более успешный гликемический контроль (42). СД1 также ассоциируется с генетическими вариантами в генах CYP27B1 и VDR (43,44). Лечение экспериментального СД1 у мышей с активной формой витамина D полностью подавляет заболевание (45). Однако клинические исследования с добавками витамина D3 у пациентов с СД1 дали различные результаты, некоторые показали замедление разрушения β -клеток (46), в то время как другие не обнаружили значительного улучшения в сохранении β -клеток (47).

Связь дефицита витамина D с аутоиммунными заболеваниями желудочно-кишечного тракта, такими как болезнь Крона, одна из форм воспалительных заболеваний кишечника (IBD) (48-51), также подтверждена. Роль витамина D в качестве регулятора иммунной функции при IBD изучалась на животных моделях. У мышей с удалением генов VDR или 1 α -гидроксилазы (Cyp27b1) наблюдалось увеличение тяжести искусственно вызванного колита, аналогичного IBD (52, 53). Другие исследования показали, что у мышей с недостатком витамина D увеличивается тяжесть индуцированного колита, что связано с аномальными врожденными иммунными реакциями в желудочно-кишечном тракте (54). Кроме того, было показано, что VDR в сочетании с 1,25-(OH) $_2$ D $_3$ защищает от начала колита у мышей, поддерживая барьерную функцию эпителия слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (55). Несмотря на эти положительные результаты, до сих пор не ясно, является ли дефицит витамина D прямой причиной развития IBD, включая болезнь Крона, или возможен обратный причинно-следственный эффект.

Выводы

Таким образом, функции витамина D многообразны и разноплановы, а значит, его недостаток отразится на состоянии многих органов и систем организма, в том числе иммунной системы. Витамин D действует непосредственно на иммунные клетки, которые играют ключевую роль в аутоиммунных заболеваниях. Клинические исследования показали, что дефицит витамина D связан с заболеваемостью инфекционными заболеваниями и возникновением или прогрессированием аутоиммунных заболеваний, таких как РА, СКВ, сахарный диабет 1 типа и рассеянный склероз. Добавки витамина D используются для защиты или лечения некоторых воспалительных заболеваний. Однако его эффективность остается неясной. Дальнейшие исследования необходимы для определения механизмов активации витамина D при каждом заболевании и установления правильных стратегий лечения на будущее.

Список литературы:

1. Янковская Л.В. Современный взгляд на функции витамина D в организме человека и заболевания, ассоциирующиеся с его дефицитом. Рецепт 2013; (2): 118–127. [Yankovskaya L.V. The modern view of the functions of vitamin D in the human body and the diseases associated with its deficit. Retsept 2013; (2): 118–127. (in Russ)]
2. Agmon-Levin N, Theodor E, Segal RM, Shoenfeld Y. Vitamin D in systemic and organ-specific autoimmune diseases. Clin Rev Allergy Immunol 2013; 45: 256-66
3. Williams C. On the use and administration of cod-liver oil in pulmonary consumption. London Journal of Medicine. 1849;1:1–18.
4. Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CA., Jr. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Arch Intern Med. 2009;169(4):384–90.
5. Cannell JJ, et al. Epidemic influenza and vitamin D. Epidemiol Infect. 2006;134(6):1129–40.
6. Bodnar LM, Krohn MA, Simhan HN. Maternal vitamin D deficiency is associated with bacterial vaginosis in the first trimester of pregnancy. J Nutr. 2009;139(6):1157–61.
7. Villamor E. A potential role for vitamin D on HIV infection? Nutr Rev. 2006;64(5 Pt 1):226–33.
8. Urashima M, et al. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren. Am J Clin Nutr. 2010;91(5):1255–60.

9. Baeke F, Takiishi T, Korf H et al. Vitamin D: modulator of the immune system. *Current Opinion in Pharmacology* 2010; 10(4): 482–496.
10. Xu H, Soruri A, Gieseler RK et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ exerts opposing effects to IL-4 on MHC class-II antigen expression, accessory activity, and phagocytosis of human monocytes. *Scandinavian Journal of Immunology* 1993; 38(6): 535–540.
11. Martineau AR, Wilkinson KA, Newton SM et al. IFN-gamma- and TNF-independent vitamin D-inducible human suppression of mycobacteria: the role of cathelicidin LL-37. *The Journal of Immunology* 2007; 178(11): 7190–7198.
12. Wang TT, Dabbas B, Laperriere D et al. Direct and indirect induction by 1,25-dihydroxyvitamin D₃ of the NOD2/ CARD15-defensin beta2 innate immune pathway defective in Crohn disease. *The Journal of Biological Chemistry* 2010; 285(4): 2227–2231
13. Penna G, Amuchastegui S, Giarratana N et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ selectively modulates tolerogenic properties in myeloid but not plasmacytoid dendritic cells. *The Journal of Immunology* 2007; 178(1): 145–153.
14. van Halteren AG, van Etten E, de Jong EC et al. Redirection of human autoreactive T-cells Upon interaction with dendritic cells modulated by TX527, an analog of 1,25 dihydroxyvitamin D(3). *Diabetes* 2002; 51(7): 2119–2125.
15. Pedersen AW, Holmstrom K, Jensen SS et al. Phenotypic and functional markers for 1alpha,25-dihydroxyvitamin D(3)- modified regulatory dendritic cells. *Clinical and Experimental Immunology* 2009; 157(1): 48–59.
16. Penna G & Adorini L. 1 Alpha,25-dihydroxyvitamin D₃ inhibits differentiation, maturation, activation, and survival of dendritic cells leading to impaired alloreactive T cell activation. *The Journal of Immunology* 2000; 164(5): 2405–2411.
17. Penna G, Roncari A, Amuchastegui S et al. Expression of the inhibitory receptor ILT3 on dendritic cells is dispensable for induction of CD4⁺Foxp3⁺ regulatory T cells by 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *Blood* 2005; 106(10): 3490–3497.
18. Chen S, Sims GP, Chen XX et al. Modulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ on human B cell differentiation. *The Journal of Immunology* 2007; 179(3): 1634–1647.
19. Palmer MT, Lee YK, Maynard CL et al. Lineage-specific effects of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) on the development of effector CD4 T cells. *The Journal of Biological Chemistry* 2011; 286(2): 997–1004.
20. Tang J, Zhou R, Luger D et al. Calcitriol suppresses antiretinal autoimmunity through inhibitory effects on the Th17 effector response. *The Journal of Immunology* 2009; 182(8): 4624–4632.
21. Boonstra A, Barrat FJ, Crain C et al. 1alpha,25-Dihydroxyvitamin d₃ has a direct effect on naive CD4(β) T cells to enhance the development of Th2 cells. *The Journal of Immunology* 2001; 167(9): 4974–4980.
22. Mahon BD, Wittke A, Weaver V et al. The targets of vitamin D depend on the differentiation and activation status of CD4 positive T cells. *Journal of Cellular Biochemistry* 2003; 89(5): 922–932.
23. Barrat FJ, Cua DJ, Boonstra A et al. In vitro generation of interleukin 10-producing regulatory CD4(β) T cells is induced by immunosuppressive drugs and inhibited by T helper type 1 (Th1)- and Th2-inducing cytokines. *The Journal of Experimental Medicine* 2002; 195(5): 603–616.

24. Jeffery LE, Burke F, Mura M et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 and IL-2 combine to inhibit T cell production of inflammatory cytokines and promote development of regulatory T cells expressing CTLA-4 and FoxP3. *The Journal of Immunology* 2009; 183(9): 5458–5467.
25. Baeke F, Korf H, Overbergh L et al. The vitamin D analog, TX527, promotes a human CD4⁺CD25^{high}CD127^{low} regulatory T cell profile and induces a migratory signature specific for homing to sites of inflammation. *The Journal of Immunology* 2011; 186(1): 132–142.
26. Hufnaql K, Jensen-Jarolim E (2018) Vitamin A and D in allergy: from experimental animal models and cellular studies to human disease. *Allergo J Int* 27:72–78
27. Anaya JM, Restrepo-Jiménez P, Ramírez-Santana C (2018) The autoimmune ecology: an update. *Curr Opin Rheumatol* 30:350–360
28. Lucas R, Rodney Harris R (2018) On the nature of evidence and ‘proving’ causality: smoking and lung cancer vs. sun exposure, vitamin D and multiple sclerosis. *Int J Environ Res Public Health* 15:1726
29. Disanto G, Chaplin G, Morahan JM, Giovannoni G, Hypponen E, Ebers GC, Ramagopalan SV (2012) Month of birth, vitamin D and risk of immune-mediated disease: a case control study. *BMC Med* 10:69
30. Harroud A, Richards JB (2018) Mendelian randomization in multiple sclerosis: a causal role for vitamin D and obesity? *Mult Scler* 24:80–85
31. Kremontsov DN, Asarian L, Fang Q, McGill MM, Teuscher C (2018) Sex-specific gene-by-vitamin D interactions regulate susceptibility to central nervous system autoimmunity. *Front Immunol* 9:1–15
32. Kamisli O, Acar C, Sozen M, Tecellioglu M, Yücel FE, Vaizoglu D, Özcan C (2018) The association between vitamin D receptor polymorphisms and multiple sclerosis in a Turkish population. *Mult Scler Relat Disord* 20:78–81
33. Křenek P, Benešová Y, Bienertová-Vašků J, Vašků A (2018) The impact of five VDR polymorphisms on multiple sclerosis risk and progression: a case–control and genotype-phenotype study. *J Mol Neurosci* 64:559–566
34. Rosjo E, Steffensen LH, Jorgensen L, Lindstrom JC, Saltyte Benth J, Michelsen AE, Aukrust P, Ueland T, Kampman MT, Torkildsen O, Holmoy T (2015) Vitamin D supplementation and systemic inflammation in relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol* 262:2713–2721
35. Bae SC, Lee YH (2018) Association between Vitamin D level and/or deficiency, and systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Cell Mol Biol* 64:7–13
36. Zhao M, Duan X-H, Wu Z-Z, Gao C-C, Wang N, Zheng Z-H (2017) Severe vitamin D deficiency affects the expression of autophagy related genes in PBMCs and T-cell subsets in active systemic lupus erythematosus. *Am J Clin Exp Immunol* 6:43–51
37. Abdel Galil SM, El-Shafey AM, Abdul-Makoud RS, El-Boshy M (2018) Interferon alpha gene expression and serum level association with low vitamin D levels in Egyptian female patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 27:199–209
38. Shahin D, El-Farahaty RM, Houssen ME, Machaly SA, Sallam M, ElSaid TO, Neseem NO (2017) Serum 25-OH vitamin D level in treatment-naive systemic lupus erythematosus patients: relation to disease activity, IL-23 and IL-17. *Lupus* 26:917–926

39. Costenbader KH, Feskanich D, Holmes M, Karlson EW, Benito-Garcia E (2008) Vitamin D intake and risks of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis in women. *Ann Rheum Dis* 67:530–535
40. Lima GL, Paupitz J, Aikawa NE, Takayama L, Bonfa E, Pereira RM (2016) Vitamin D supplementation in adolescents and young adults with juvenile systemic lupus erythematosus for improvement in disease activity and fatigue scores: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 68:91–98
41. Zella JB, DeLuca HF (2003) Vitamin D and autoimmune diabetes. *J Cell Biochem* 88:216–222
42. Aljabri KS, Bokhari SA, Khan MJ (2010) Glycemic changes after vitamin D supplementation in patients with type 1 diabetes mellitus and vitamin D deficiency. *Ann Saudi Med* 30:454–458
43. Lopez ER, Regulla K, Pani MA, Krause M, Usadel KH, Badenhoop K (2004) CYP27B1 polymorphisms variants are associated with type 1 diabetes mellitus in Germans. *J Steroid Biochem Mol Biol* 89–90:155–157
44. Ramos-Lopez E, Jansen T, Ivaskevicius V, Kahles H, Klepzig C, Oldenburg J, Badenhoop K (2006) Protection from type 1 diabetes by vitamin D receptor haplotypes. *Ann N Y Acad Sci* 1079:327–334
45. Mathieu C, Waer M, Laureys J, Rutgeerts O, Bouillon R (1994) Prevention of autoimmune diabetes in NOD mice by 1,25 dihydroxyvitamin D₃. *Diabetologia* 37:552–558
46. Li X, Liao L, Yan X, Huang G, Lin J, Lei M, Wang X, Zhou Z (2009) Protective effects of 1-alpha-hydroxyvitamin D₃ on residual beta-cell function in patients with adult-onset latent autoimmune diabetes (LADA). *Diabetes/Metab Res Rev* 25:411–416
47. Bizzarri C, Pitocco D, Napoli N, Di Stasio E, Maggi D, Manfrini S, Suraci C, Cavallo MG, Cappa M, Ghirlanda G, Pozzilli P (2010) No protective effect of calcitriol on beta-cell function in recent-onset type 1 diabetes: the IMDIAB XIII trial. *Diabetes Care* 33:1962–1963
48. Ananthakrishnan AN (2016) Vitamin D and inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol* 12:513–515
49. Ham M, Longhi MS, Lahiff C, Cheifetz A, Robson S, Moss AC (2014) Vitamin D levels in adults with Crohn's disease are responsive to disease activity and treatment. *Inflamm Bowel Dis* 20:856–860
50. Jørgensen SP, Hvas CL, Agnholt J, Christensen LA, Heickendorff L, Dahlerup JF (2013) Active Crohn's disease is associated with low vitamin D levels. *J Crohn's Colitis* 7:e407–e413
51. Mohammad MS, Mayberry J (2013) PWE-103 vitamin D deficiency in crohns disease and ulcerative colitis. *Gut* 62:A172–A172
52. Froicu M, Weaver V, Wynn TA, McDowell MA, Welsh JE, Cantorna MT (2003) A crucial role for the vitamin D receptor in experimental inflammatory bowel diseases. *Mol Endocrinol* 17:2386–2392
53. Liu N, Nguyen L, Chun RF, Lagishetty V, Ren S, Wu S, Hollis B, DeLuca HF, Adams JS, Hewison M (2008) Altered endocrine and autocrine metabolism of vitamin D in a mouse model of gastrointestinal inflammation. *Endocrinology* 149:4799–4808
54. Lagishetty V, Misharin AV, Liu NQ, Lisse TS, Chun RF, Ouyang Y, McLachlan SM, Adams JS, Hewison M (2010) Vitamin D deficiency in mice impairs colonic antibacterial activity and predisposes to colitis. *Endocrinology* 151:2423–2432

55. Liu W, Chen Y, Golan MA, Annunziata ML, Du J, Dougherty U, Kong J, Musch M, Huang Y, Pekow J, Zheng C, Bissonnette M, Hanauer SB, Li YC (2013) Intestinal epithelial vitamin D receptor signaling inhibits experimental colitis. *J Clin Invest* 123:3983–3996

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ ЦИТОКИНОВ ПРИ ОПУХОЛЯХ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ: ОТ МЕХАНИЗМОВ ДО КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ.

Автор: Эрикенова Диана Кемаловна

Введение

Цитокины являются важными клеточными сигнальными молекулами и медиаторами иммунной системы и представляют собой секретируемые или связанные с мембраной белки, которые регулируют рост, дифференцировку и активацию иммунных клеток [1]. Роль цитокинов в модуляции образования новых опухолей опосредована их способностью регулировать антигенспецифические противоопухолевые реакции и активацией неспецифических механизмов. Они влияют на рост опухолей, действуя непосредственно на опухолевые клетки в качестве факторов, стимулирующих или ингибирующих рост, или косвенно, привлекая типы воспалительных клеток и влияя на ангиогенез. Из-за эффективности цитокиновой активности против роста опухоли улучшение методов клонирования и доступность рекомбинантных форм различных цитокинов привели к тому, что в последние годы были предприняты большие усилия для использования этого противоопухолевого потенциала в терапии. Эта цель казалась фактически недостижимой вследствие токсичности большинства цитокинов, сопровождающей их противоопухолевые функции. Тем не менее, по результатам последних исследований было выяснено, что при правильном проектировании протоколов лечения и модификации молекул цитокинов можно достигнуть противоопухолевого эффекта с ограниченной токсичностью [2].

Механизмы цитокинов в патогенезе опухолей

Иммунные клетки играют решающую роль как в профилактике опухолей, так и в их прогрессировании. Однако устойчивые к иммунитету опухолевые клетки могут ускользать от иммунной системы и продолжать формировать их. Нормальное микроокружение поддерживает тканевой гомеостаз и предотвращает возникновение опухоли. Медиаторы воспаления, активные формы кислорода, цитокины и хемокины из измененного микроокружения способствуют опухолевому росту [3]. Таким образом, между опухолевыми клетками и микроокружением опухоли (ТМЕ) существуют динамические и реципрокные взаимодействия, формирующие про- или противоопухолевое действие [4]. Дисбаланс провоспалительных и противовоспалительных цитокинов коррелирует с патогенезом рака щитовидной железы, важным компонентом которого являются представители суперсемейства цитокинов – интерлейкины. Потенциальные механизмы интерлейкинов затрагивают различные этапы в развитии опухоли, первый из которых – регуляция пролиферации. IL-1 включает два активирующих цитокина IL-1 α и IL-1 β , связывающиеся с одним и тем же рецептором - IL-1 типа 1. IL-1 α может способствовать пролиферации клеток посредством стимуляции Ca²⁺ каналов [5], тогда как IL-1 β наоборот оказывает сильное противоопухолевое действие на клеточные линии [6] за счет подавления пролиферации и инвазивности. IL-22, продуцируемый клетками Т-хелперами 17, 22 запускает множество нижестоящих сигнальных путей, включая JAK/STAT3 и MAPK, что приводит к прогрессированию опухоли. Также IL-22 индуцирует экспрессию молекул микроРНК- miR-595, которая, в свою очередь, снижает экспрессию Sox17 - гена, который блокирует синтез рецепторов для интерферона гамма и препятствует выработке белков МНС, функция которых заключается в “предупреждении” иммунной системы о присутствии опухолевых клеток [7]. Второй важный механизм – стимулирование перехода из эпителия в мезенхиму (EMT). Это процесс, при котором эпителиальные клетки теряют адгезивные свойства и

превращаются в мезенхимальный фенотип, позволяя неинвазивным опухолевым клеткам приобретать способность к инвазии и метастазированию. В данном процессе участвуют IL-8 через путь IL-8-Akt-Slug и IL-11 через сигнальные пути клеток-мишеней, такие как JAK/STAT, MAPK, киназы семейства Src и путь PI3K. Также цитокины участвуют в стимулировании ангиогенеза. Транскрипционный фактор NF- κ B является ключевым регулятором ангиогенеза, а экспрессия IL-17 считается важным проангиогенным медиатором. Следующий механизм – это регулирование иммунного выхода опухоли. Микроокружение опухоли создает условия для того, чтобы опухоли ускользали от иммунного надзора. IL-10 является противовоспалительным и иммуносупрессивным цитокином, который ингибирует противоопухолевую активность иммунных клеток. Также важным звеном является IL-17, посредством которого происходит снижение экспрессии главного комплекса гистосовместимости (МНС) класса I. Еще один важный механизм – это ингибирование апоптоза раковых клеток. Изменение данного процесса ответственно не только за прогрессирование опухоли, но и за резистентность опухоли к терапии. Аутокринная продукция интерлейкинов приводит к усилению регуляции антиапоптотических белков, что способствует прогрессированию опухоли. IL-4 может индуцировать пролиферацию и дифференцировку Т-хелперов 2 и ингибировать апоптоз В- и Т-клеток. Описаны механизмы действия только некоторых интерлейкинов при опухолях щитовидной железы, и до сих пор неясно, как другие влияют на прогрессирование данного процесса. Следовательно, для оказания большей помощи в лечении необходимы дальнейшие исследования, направленные на изучение потенциальных механизмов [8]. В последние годы было собрано много доказательств, что цитокины семейства gp130, такие как интерлейкин-6, которые используют gp130 в качестве общего сигнального белка, стимулируют не только пролиферацию, но и секрецию гормонов клетками гипофиза. Костный морфогенетический белок-4 (BMP-4), член семейства трансформирующего фактора роста – TGF-бета, участвуют в нарушении секреции гормонов и клеточной пролиферации, что приводит к развитию и прогрессированию аденом гипофиза различных типов. BMP-4 играет стимулирующую роль в отношении лактосоматотропных клеток, способствуя развитию пролактином, но оказывает ингибирующее действие на кортикотропную линию. Кроме того, BMP-4 опосредует антипролиферативное действие ретиноевой кислоты в этих клетках. [9,10] Однако данные механизмы до конца не изучены.

Клиническое применение цитокинов при опухолях

Основываясь на открытии мощной противоопухолевой активности нескольких провоспалительных цитокинов на животных моделях, клинические исследования привели к одобрению рекомбинантного интерферона-альфа и интерлейкина-2 для лечения нескольких злокачественных новообразований, даже если эффективность была незначительной. За этими исследованиями последовало недавнее внедрение в клиническую практику антител, которые ингибируют контрольные точки иммунитета, а также химерных Т-клеток, рецепторов антигенов. Возобновившийся интерес к противоопухолевым свойствам цитокинов привел к экспоненциальному увеличению числа клинических испытаний, в которых изучаются безопасность и эффективность препаратов на основе цитокинов не только в качестве отдельных средств, но и в комбинации с другими иммуномодулирующими препаратами. Эти препараты второго поколения, находящиеся в стадии клинической разработки, включают известные молекулы с новыми механизмами действия, новые мишени и слитые белки, которые увеличивают период полураспада и нацеливают активность цитокинов на микроокружение опухоли или на нужные эффекторные иммунные клетки [10].

Заключение

Исследование цитокинов при опухолях эндокринной системы имеет большую диагностическую ценность. При данных процессах может наблюдаться дисбаланс цитокинов, что может быть связано с развитием опухолевого процесса, его прогрессированием и метастазированием. Изучение цитокинов имеет широкие перспективы для клинического применения и может быть полезным инструментом в диагностике, прогнозировании и лечении этих заболеваний.

Поиск и критерии отбора литературных источников

При подготовке литературного обзора были использованы базы данных Национальной медицинской библиотеки США (PubMed (MEDLINE)), научной электронной библиотеки eLIBRARY.RU.

Ключевые слова на английском языке: Cytokines, clinical significance, tumors, pro-inflammatory effects, anti-inflammatory effects.

Список литературы:

1. Cytokines: From Clinical Significance to Quantification. Chao Liu, Dewei Chu, Kourosh Kalantar-Zadeh, Jacob George, Howard A. Young, corresponding author, Guozhen Liu corresponding author, 2021.
2. Paradoxical effects of cytokines in tumor immune surveillance and tumor immune escape. Flavio Salazar-Onfray, Mercedes N. López, Ariadna Mendoza-Naranjo.
3. The Immune Landscape of Thyroid Cancer in the Context of Immune Checkpoint Inhibition.
4. Tumor microenvironment as a therapeutic target in cancer, 2022.
5. Stimulatory Effect of Interleukin-1 α on Proliferation through a Ca²⁺/Calmodulin-dependent Pathway of a Human Thyroid Carcinoma Cell Line, NIM 1.
6. Antitumor actions of interferon-gamma and interleukin-1 beta on human papillary thyroid carcinoma cell lines.
7. Reciprocal Dysregulation of MiR-146b and MiR-451 Contributes to Malignant Phenotype of Follicular Thyroid Tumor, 2020.
8. Interleukins in Thyroid Cancer: From Basic Researches to Applications in Clinical Practice, 2020.
9. Pituitary action of cytokines: focus on BMP-4 and gp130 family.
10. Pituitary tumors: Cell type-specific roles for BMP-4.
11. Cytokines in clinical cancer immunotherapy, 2018.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6325155/>

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ АСПЕКТЫ ВЛИЯНИЯ СНА НА РАБОТУ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ.

Автор: Гаджимурадова Мансурат Мурадовна

Введение

Сон играет ключевую роль в регуляции работы эндокринной системы, которая ответственна за выработку и выделение гормонов в организме. В свою очередь, гормоны выступают главными регуляторами процессов роста, метаболизма и поддержания гомеостаза. Таким образом, нарушение режима и качества сна может привести к возникновению гормонального дисбаланса, и, как следствие, ухудшению общего состояния организма [1].

Циркадные ритмы и состояние «сон-бодрствование»

В организме часть паттернов гормональной секреции находится под четким контролем внутреннего циркадного водителя ритма, расположенного в супрахиазматическом ядре гипоталамуса. Так, к гормонам, суточная продукция которых подчиняется процессам смены дня и ночи, относятся адренокортикотропный гормон (АКТГ) и кортизол, тиреотропный гормон (ТТГ), мелатонин. Выработка же гормона роста (ГР), грелина, инсулина, лептина и ряда других гормонов ассоциирована с преимущественным влиянием состояния «сон-бодрствование» [1].

Адренокортикотропный гормон и кортизол

Пик секреции кортизола и АКТГ приходится на раннее утро, чтобы перевести организм в активное состояние, в вечернее же время происходит их физиологическое снижение для подготовки ко сну. О первично циркадном контроле свидетельствует тот факт, что дневной сон существенно не влияет на привычные суточные колебания секреции этих гормонов [2]. Однако исследования показали, что хроническая бессонница, полное или частичное отсутствие сна приводят к повышению вечернего уровня кортизола и последующему значительному снижению секреции кортизола на следующий день [3]. Этот феномен, по-видимому, связан с компенсаторным увеличением фазы глубокого сна во время восстанавливающей ночи, что оказывает ингибирующее действие на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось [4]. Кроме того, при недостаточном сне снижается и амплитуда нормального циркадного ритма секреции кортизола [5].

Тиреотропный гормон

В дневное время уровень ТТГ низкий и стабильный. Начиная с раннего вечера, уровень ТТГ быстро повышается и достигает пика незадолго до наступления сна. Сон, в свою очередь, препятствует дальнейшему повышению уровня ТТГ, оказывая ингибирующее влияние на секрецию этого гормона, наиболее заметное во время фазы глубокого сна. Во второй половине периода сна наблюдается прогрессивное снижение уровня ТТГ. Таким образом, выработка и секреция ТТГ преимущественно находится под контролем циркадных ритмов, однако значимое влияние оказывает и состояние «сна-бодрствования». Так, например, депривация сна приводит к повышению уровня ТТГ в ночное время из-за отсутствия подавляющего эффекта сна. Но это ингибирующее влияние, по-видимому, зависит от времени суток, поскольку дневной сон, как показывают исследования, не оказывает такого же действия на дневную секрецию ТТГ [1].

Мелатонин

Мелатонин сигнализирует организму об изменении условий освещенности и помогает установить циркадный ритм сна и бодрствования. Высвобождение мелатонина контролируется циклом «свет-темнота» и супрахиазматическим ядром гипоталамуса посредством ряда сложных полисинаптических путей. Мелатонин вырабатывается и высвобождается из шишковидной железы непосредственно в кровь и спинномозговую жидкость. Уровни мелатонина начинают повышаться вечером и достигают пика ранним утром. Предполагается, что мелатонин способствует сну за счет снижения частоты возбуждения нейронов супрахиазматического ядра, а его продукция подавляется воздействием яркого света [1].

Гормон роста - соматотропный гормон (СТГ)

Секреция гормона роста увеличивается во время сна, особенно на стадии глубокого сна, с меньшим влиянием на этот процесс времени суток. Количество секретированного СТГ тесно коррелирует с продолжительностью фазы глубокого сна. С возрастом происходит физиологическое сокращение продолжительности фазы глубокого сна и снижение выработки гормона роста [1].

Грелин, лептин, инсулин.

Велика роль сна в регуляции метаболических процессов. Лептин — это гормон, вырабатываемый преимущественно адипоцитами, который подавляет чувство голода и ускоряет обмен веществ. Уровень лептина достигает своего пика ночью и снижается ближе к полудню [6]. Считается, что ночное повышение уровня лептина подавляет голод во время сна и, тем самым, способствует удлинению фазы глубокого сна [7].

Грелин – гормон, который высвобождается клетками желудка, стимулирует аппетит и способствует увеличению веса. Его секреция контролируется в большей степени состоянием «сна - бодрствования», нежели циркадными влияниями [8]. Уровни грелина обычно повышаются в первой половине ночи и снижаются во второй. Грелин также усиливает секрецию гормона роста и может стимулировать фазу глубокого сна [9]. Лептин и грелин оказывают противоположное влияние на аппетит: лептин способствует насыщению, тогда как грелин способствует увеличению потребления пищи и снижению метаболизма жиров. Связь между продолжительностью сна и уровнями лептина и грелина была подтверждена в ряде исследований, которые показали, что частичное отсутствие сна ассоциировано со значительным снижением уровня лептина и, наоборот, увеличением уровня грелина [10]. Эти результаты подтверждают постулат о том, что нарушение режима сна может изменить способность лептина и грелина точно сигнализировать о потребности организма в калориях и, таким образом, привести к увеличению потребления пищи, увеличению веса и ожирению [11].

Также существует сложная взаимосвязь между сном, инсулином и контролем уровня глюкозы. Снижение толерантности к глюкозе отмечается во время сна, независимо от того, происходит ли сон в дневное или ночное время. Считается, что это явление связано со снижением использования глюкозы мозгом и мышцами, а также антиинсулиновым действием ГР. Для фазы медленного сна характерно снижение метаболизма глюкозы, в то время как во время быстрого сна и бодрствования происходит усиленный метаболизм глюкозы [12]. Нарушение режима и продолжительности сна приводит к аномальному метаболизму глюкозы. Было доказано, что ограничение сна напрямую приводит к снижению чувствительности к инсулину без компенсаторного увеличения высвобождения инсулина, как следствие, к снижению толерантности к глюкозе с увеличением риска развития диабета [13].

Заключение

Таким образом, полноценный и качественный сон оказывает важное влияние в поддержании гормонального баланса в организме. Нарушение эндокринной регуляции жизненно важных процессов может иметь серьезные последствия для здоровья человека.

Четкое понимание этих взаимодействий имеет значимую клиническую ценность и позволяет разработать дополнительную линию профилактики и терапии эндокринных заболеваний.

Поиск и критерии отбора литературных источников:

При подготовке литературного обзора были использованы базы данных Национальной медицинской библиотеки США (PubMed (MEDLINE)), научной электронной библиотеки eLIBRARY.RU.

Ключевые слова на английском языке: Circadian rhythms, endocrine system, hormonal regulation, sleep, sleep disorders, sleep deprivation

Список литературы:

1. Morgan D, Tsai SC. Sleep and the endocrine system. Crit Care Clin. 2015 Jul;31(3):403-18. doi: 10.1016/j.ccc.2015.03.004. PMID: 26118912.
2. Son GH, Chung S, Choe HK, et al. Adrenal peripheral clock controls the autonomous circadian rhythm of glucocorticoid by causing rhythmic steroid production. Proc Natl Acad Sci U S A. 2008;105(52):20970-20975. <https://doi.org/10.1073/pnas.0806962106>

3. Leproult R, Copinschi G, Buxton O, Van Cauter E. Sleep loss results in an elevation of cortisol levels the next evening. *Sleep*. 1997 Oct;20(10):865-70. PMID: 9415946.
4. Vgontzas AN, Mastorakos G, Bixler EO, et al. Sleep deprivation effects on the activity of the hypothalamic–pituitary–adrenal and growth axes: potential clinical implications. *Clin Endocrinol* 1999; 51:205–15.
5. Guyon A, Balbo M, Morselli LL, Tasali E, Leproult R, L'Hermite-Balériaux M, Van Cauter E, Spiegel K. Adverse effects of two nights of sleep restriction on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Aug;99(8):2861-8. doi: 10.1210/jc.2013-4254. Epub 2014 May 13. PMID: 24823456; PMCID: PMC4121029.
6. Sinha MK, Ohannesian JP, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Magosin S, Marco C, Caro JF. Nocturnal rise of leptin in lean, obese, and non-insulin-dependent diabetes mellitus subjects. *J Clin Invest*. 1996 Mar 1;97(5):1344-7. doi: 10.1172/JCI118551. PMID: 8636448; PMCID: PMC507189.
7. Simon C, Gronfier C, Schlienger JL, Brandenberger G. Circadian and ultradian variations of leptin in normal man under continuous enteral nutrition: relationship to sleep and body temperature. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998 Jun;83(6):1893-9. doi: 10.1210/jcem.83.6.4864. PMID: 9626115.
8. Dzaja A, Dalal MA, Himmerich H, Uhr M, Pollmächer T, Schuld A. Sleep enhances nocturnal plasma ghrelin levels in healthy subjects. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2004 Jun;286(6):E963-7. doi: 10.1152/ajpendo.00527.2003. Epub 2004 Feb 10. PMID: 14871884.
9. Weikel JC, Wichniak A, Ising M, Brunner H, Friess E, Held K, Mathias S, Schmid DA, Uhr M, Steiger A. Ghrelin promotes slow-wave sleep in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2003 Feb;284(2):E407-15. doi: 10.1152/ajpendo.00184.2002. Epub 2002 Oct 15. PMID: 12388174.
10. Taheri S, Lin L, Austin D, Young T, Mignot E. Short sleep duration is associated with reduced leptin, elevated ghrelin, and increased body mass index. *PLoS Med*. 2004 Dec;1(3):e62. doi: 10.1371/journal.pmed.0010062. Epub 2004 Dec 7. PMID: 15602591; PMCID: PMC535701.
11. Markwald RR, Melanson EL, Smith MR, Higgins J, Perreault L, Eckel RH, Wright KP Jr. Impact of insufficient sleep on total daily energy expenditure, food intake, and weight gain. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013 Apr 2;110(14):5695-700. doi: 10.1073/pnas.1216951110. Epub 2013 Mar 11. PMID: 23479616; PMCID: PMC3619301.
12. Kern W, Offenheuser S, Born J, Fehm HL. Entrainment of ultradian oscillations in the secretion of insulin and glucagon to the nonrapid eye movement/rapid eye movement sleep rhythm in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996 Apr;81(4):1541-7. doi: 10.1210/jcem.81.4.8636364. PMID: 8636364.
13. Buxton OM, Pavlova M, Reid EW, Wang W, Simonson DC, Adler GK. Sleep restriction for 1 week reduces insulin sensitivity in healthy men. *Diabetes*. 2010 Sep;59(9):2126-33. doi: 10.2337/db09-0699. Epub 2010 Jun 28. PMID: 20585000; PMCID: PMC2927933.

АПЕЛИНЭРГИЧЕСКАЯ СИСТЕМА: РЕГУЛЯЦИИ ВОДНО-ЭЛЕКТРОЛИТНОГО ОБМЕНА И ОПУХОЛЕВОГО РОСТА

Автор: Терентьева Анастасия Витальевна

1. Введение

В поисках эндогенного лиганда рецептора APJ, в 1998 году из желудка крупного рогатого скота был выделен пептидный гормон апелин. Ген апелина расположен на X-хромосоме и кодирует предшественник апелина, который содержит 77 аминокислот и разрезается эндопептидазой с образованием более коротких фрагментов.

APJ-система представлена в сердце, сосудистой системе, легких, жировой ткани, желудочно-кишечном тракте, ЦНС, молочных железах, щитовидной железе и плаценте, а также экспрессия апелина увеличивается при различных видах рака. Учитывая широкую распространенность системы апелин/APJ в организме человека, в настоящий момент ведутся активные исследования механизмов его действия поскольку апелин является потенциальной терапевтической мишенью.

2. Влияние апелинэргическая системы на водно-электролитный обмен

По данным современных исследований одним из ключевых эффектов апелина является его влияние на регуляцию водно-электролитного обмена. Некоторые возможные механизмы, по которым апелин и APJ могут влиять на этот процесс, включают:

- Ингибирование синтеза антидиуретического гормона

Антидиуретический гормон (АДГ) представляет собой пептид, синтезируемый и высвобождаемый крупноклеточными нейронами гипоталамуса из задней доли гипофиза в кровотока в ответ широкий спектр раздражителей, которые могут иметь стимулирующие и тормозящие эффекты. Область экспрессии APJ и апелина приходится на гипоталамо-нейрогипофизарную систему, в частности высокая их концентрация выявлена в супраоптических и паравентрикулярных ядрах гипоталамуса, что указывает на взаимосвязь АДГ и апелина. На двух моделях животных исследовалась гипотеза о регуляции секреции АДГ апелином. В первую модель были включены лактирующие крысы, у которых наблюдалось увеличение синтеза АДГ. После интрацеребровентрикулярного введения апелина у данной группы животных отмечалось снижение высвобождения АДГ. Во вторую модель включались крысы лишенные воды в течении 24/48 часов, и после интрацеребровентрикулярного введения апелина у данной группы также наблюдалось значительное снижение АДГ. Таким образом был сделан вывод о возможном действии апелина как ингибитора АДГ.

- Почечная функция

Поскольку экспрессия мРНК, кодирующую препроапелин и APJ, была обнаружена в почках, считается, что апелин оказывает не только центральный, но и периферический эффекты. АДГ связываясь с рецепторами к вазопрессину 2 типа в собирательных трубчатках почки, приводит к увеличению в клетке цАМФ и последующему встраиванию в апикальную мембрану аквапорина 2 типа, который, образуя водные каналы, обеспечивает проницаемость мембраны клетки для воды. В соответствии с гипотезой о механизме действия апелина в собирательных трубчатках, предполагается его ингибирующее влияние на продукцию цАМФ, вследствие чего считается, что апелин обладает действием акваретика. В исследовании на лактирующих крысах было показано, что при внутривенном введении апелина увеличивается диурез вместе с значительным снижением осмолярности мочи и уменьшением встраивания аквапоринов 2 типа, что подтверждает данную гипотезу.

- Взаимосвязь с ренин-ангиотензиновой системой

APJ является G белком, который по аминокислотному составу сходен с рецепторами ангиотензина II типа (Анг-II), но не имеют сродства к нему. По современным представлениям апелин расщепляется под действием ангиотензинпревращающего фермента-2. В настоящий момент изучается взаимосвязь РААС и системы апелин/APJ, однако считается, что эти системы являются антагонистическими.

3. Влияние апелинэргическая системы на онкогенез

Научные исследования в области опухолевого роста свидетельствуют о том, что апелин и его рецептор APJ оказывают влияния в процессе онкогенеза. Некоторые из возможных механизмов, по которым апелин и рецептор APJ могут влиять на процессы опухолевого роста, включают:

- Регуляцию пролиферации опухолевых клеток

Регуляция пролиферации опухолевых клеток сложный, многоэтапный процесс, в который вовлечены различные вне- и внутриклеточные факторы. Наиболее характерной особенностью онкогенеза

является аномальная пролиферация клеток, участие в которой принимает апелин. По данным исследований, апелин может индуцировать клеточную пролиферацию путем влияния на циклин D1, который стимулирует пролиферацию клеток путем активации циклин-зависимых протеинкиназ 4 и 6 типа (CDK4 и CDK6). Повышение экспрессии апелина обнаружено при плоскоклеточном раке пищевода, холангиокарциноме и лимфоме. В рамках изучения влияния апелина на клетки рака яичника, было установлено его стимулирующее действие на пролиферацию, однако при совместном применении с 17β -эстрадиолом было установлено, что апелин, посредством связывания с рецептором к эстрадиолу, устраняет его индуцированное влияние на пролиферацию клеток.

- Опухолевый ангиогенез

По данным современной литературы синтез ангиогенных факторов наряду с гипоксией является одними из движущих сил в активации ангиогенеза, который необходим для роста опухоли и метастазирования. Следовательно, подавление синтеза неоангиогенов представляет собой потенциальную стратегию в лечении опухолей. Есть данные, что система апелин/APJ необходима во время эмбрионального ангиогенеза, а также ее экспрессия повышается при ангиогенезе опухолей. Апелин, воздействуя на кровеносные сосуды паракринным путем, усиливает миграцию и пролиферацию эндотелиальных клеток, а также подавляет апоптоз гладкомышечных клеток сосудов, способствуя ангиогенезу, необходимому для метастазирования и роста опухоли.

- Антиапоптотная активность

Одним из ключевых факторов, приводящих к онкогенезу, является дисбаланс между скоростью пролиферации и апоптозом опухолевых клеток. По данным исследований система апелин/APJ обладает антиапоптотной активностью, посредством регуляции хода клеточного цикла и трансляции белков, принимающих участие в апоптозе.

4. Заключение

По данным многочисленных исследований система апелин/APJ принимает значительное участие в водном обмене, являясь эндогенным физиологическим регулятором, а также играет роль в процессах опухолевого роста, способствуя ангиогенезу, регулируя процесс клеточного цикла и влияя на пролиферацию и миграцию клеток. Хотя понимание точного механизма воздействия апелина и рецептора APJ на водно-электролитный обмен и опухолевый рост все еще находится в стадии активного исследования, систему апелин/APJ необходимо рассматривать как потенциальную терапевтическую мишень для лечения опухолевых процессов, предотвращения водно-электролитных нарушений.

Список литературы:

1. Liu W, Yan J, Pan W, Tang M. Apelin/Elabela-APJ: a novel therapeutic target in the cardiovascular system. *Ann Transl Med* 2020;8(5):243. doi: 10.21037/atm.2020.02.07
2. Hosoya M, Kawamata Y, Fukusumi S, Fujii R, Habata Y, Hinuma S, et al. Molecular and functional characteristics of APJ. Tissue distribution of mRNA and interaction with the endogenous ligand apelin. *The Journal of biological chemistry*. 2000;275(28):21061-7.10.1074/jbc.M908417199.
3. Yang Y, Lv SY, Ye W, Zhang L. Apelin/APJ system and cancer. *Clin Chim Acta*. 2016 Jun 1;457:112-6. doi: 10.1016/j.cca.2016.04.001. Epub 2016 Apr 13. PMID: 27083318.
4. Girault-Sotias PE, Gerbier R, Flahault A, de Mota N, Llorens-Cortes C. Apelin and Vasopressin: The Yin and Yang of Water Balance. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Nov 22;12:735515. doi: 10.3389/fendo.2021.735515. PMID: 34880830; PMCID: PMC8645901.

5. FargievaKhR, Guseinova RM, Pigarova EA, Dzeranova LK. The role of the apelin/APJ system in water homeostasis regulation. *Obesity and metabolism*. 2022;19(3):340-347. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12752>
6. Flahault A, Couvineau P, Alvear-Perez R, Iturrioz X and Llorens-Cortes C (2017) Role of the Vasopressin/Apelin Balance and Potential Use of Metabolically Stable Apelin Analogs in Water Metabolism Disorders. *Front. Endocrinol*. 8:120. doi: 10.3389/fendo.2017.00120
7. O'Carroll A-M, Selby TL, Palkovits M, Lolait SJ. Distribution of mRNA encoding B78/apj, the rat homologue of the human APJ receptor, and its endogenous ligand apelin in brain and peripheral tissues. *Biochim Biophys Acta - Gene Struct Expr*. 2000;1492(1):72-80. doi: [https://doi.org/10.1016/S0167-4781\(00\)00072-5](https://doi.org/10.1016/S0167-4781(00)00072-5)
8. Sekerci R, Acar N, Tepekoy F, et al. Apelin/APJ expression in the heart and kidneys of hypertensive rats. *Acta Histochem*. 2018;120(3):196-204. doi: <https://doi.org/10.1016/j.acthis.2018.01.007>
9. Hoffmann M, Gogola J, Ptak A. Apelin abrogates the stimulatory effects of 17 β -estradiol and insulin-like growth factor-1 on proliferation of epithelial and granulosa ovarian cancer cell lines via crosstalk between APLNR and ER α /IGF1R. *Mol Biol Rep*. 2019 Dec;46(6):6325-6338. doi: 10.1007/s11033-019-05073-2. Epub 2019 Sep 20. PMID: 31538301.
10. Hu G, Wang Z, Zhang R, Sun W, Chen X. The Role of Apelin/Apelin Receptor in Energy Metabolism and Water Homeostasis: A Comprehensive Narrative Review. *Front Physiol*. 2021 Feb 10;12:632886. doi: 10.3389/fphys.2021.632886. PMID: 33679444; PMCID: PMC7928310.
11. Wang X, Zhang L, Li P, Zheng Y, Yang Y, Ji S. Apelin/APJ system in inflammation. *Int Immunopharmacol*. 2022 Aug;109:108822. doi: 10.1016/j.intimp.2022.108822. Epub 2022 May 20. PMID: 35605524.
12. Yang Y, Chen M, Qiu Y, Li X, Huang Y, Zhang W. The Apelin/APLNR system modulates tumor immune response by reshaping the tumor microenvironment. *Gene*. 2022 Aug 5;834:146564. doi: 10.1016/j.gene.2022.146564. Epub 2022 May 20. PMID: 35598689.

СИГНАЛЬНЫЙ ПУТЬ WNT: РЕГУЛЯЦИЯ КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА, ВКЛАД В РАЗВИТИЕ ОПУХОЛЕЙ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ

Автор: Беляева Дарья Андреевна

Wnt – это секретируемый в организме человека гликопротеин, имеющий приблизительную молекулярную массу 40 кДа, и являющийся цитокином, участвующим в различных биологических явлениях, включая онтогенез, морфогенез, канцерогенез, поддержание пула и дифференцировку стволовых клеток [1]. Его название состоит из двух частиц: wingless (ортолог у бескрылых дрозофил – был идентифицирован как ген полярности сегментов в 1976 году) [2] и идентичному у позвоночных *Int1* (онкоген, открытый в 1982 году, участвующий в возникновении рака молочной железы у мышей) [3]. Wnt обнаружены у различных видов, от нематод до млекопитающих, и на данный момент у человека идентифицировано 19 типов Wnt [4].

Все большее число исследований показывает, что сигнальный путь Wnt связан с формированием костной ткани и её ремоделированием [5,6]. Было обнаружено, что формирование и прогрессирование многих типов заболеваний, таких как остеопороз, несовершенный остеогенез и появление опухолей различных органов, связаны с сигнальным путем Wnt [7]. Известно, что комбинация определенного типа Wnt, его рецептора и корецептора определяет тип активируемого сигнального каскада. На данный момент выделяют несколько сигнальных путей, запускаемых белками семейства Wnt.: канонический путь, влияющий на β -катенин, и 2 неканонических (Ca²⁺ и планарной клеточной полярности (PCP) сигнальные пути).

Связывание лигандов, таких как Wnt 1, 3a, 8, 10 с комплексом трансмембранного рецептора Frizzled (FZD) и корецептора LRP5/6 активирует канонический сигнальный путь Wnt. При каноническом пути в отсутствие стимуляции Wnt цитоплазматический β -катенин фосфорилируется комплексом протеинкиназы GSK-3 β (glycogen synthase kinase 3 β), белков APC (adenomatous polyposis coli) и Axin (axis inhibition protein). Фосфорилированный β -катенин подвергается убиквитинированию и быстро разлагается протеасомной системой. Но при связывании Wnt с FZD и LRP5/6 подавляется активность

GSK-3 β и нарушается фосфорелирование β -катенина, что индуцирует его накопление в цитоплазме. Накопленный β -катенин перемещается в ядро и приводит к экспрессии генов-мишеней, регулирующих остеобластогенез, с помощью комплекса факторов транскрипции TCF/LEF (Т-клеточный фактор/ лимфоидный фактор, усиливающий процесс связывания внутриядерных компонентов) [1, 8].

Неканонический сигнальный путь - это общий термин, используемый для путей, не опосредованных β -катенином. Лиганды, такие как Wnt5a и Wnt11, активируют пути Wnt/Ca²⁺ и Wnt/PCP без внутриклеточного накопления β -катенина. В пути Wnt/Ca²⁺ повышенная внутриклеточная концентрация Ca²⁺ активирует кальмодулинзависимую протеинкиназу II (CaMK II) и протеинкиназу C (PKC). В пути Wnt/PCP активируются G-белки - Ras и Rho. Оба эти пути усиливают подвижность клеток и влияют на поляризацию в них [9].

Как обычно наблюдается в сигнальных путях, активность Wnt регулируется внеклеточными белками, которые противодействуют лиганду. К ним относятся белки семейств Диккопфа (Dkk) и склеростина. Dkk1 и склеростин синтезируются в костной ткани, связываются с LRP 5/6 и нарушают сродство этих рецепторов с Wnt, что приводит к снижению активности остеобластогенеза. Также имеются сведения о влиянии на Wnt ещё до связывания его с рецепторными белками. Например, фактор-1 ингибирующий Wnt (ВИФ-1), напрямую взаимодействует с Wnt 3a и Wnt 5a, как и белок, связывающийся с FZD-1 (сFZD-1), который блокирует остеобластогенез. Эти знания позволяют искать и создавать новые лекарственные препараты, направленные на лечение пациентов с остеопорозом [8].

Помимо этого было обнаружено, что мутация, влияющая на развитие LRP 5 в отрицательную сторону, связана с низкой костной массой при синдроме остеопороза–псевдоглиомы, а мутация с усилением функции связана, наоборот, с высокой костной массой у здоровых в остальном пациентов. Другие мутации связанные с экспрессией общего гена SOST, который кодирует склеростин, являются причиной высокой костной массы при склеростеозе и болезни Ван Бухема [10].

Кроме влияния на остеобластогенез, была описана роль сигнального пути Wnt в развитии различных злокачественных опухолей. Изначально, в своей основополагающей статье 1982 года Нуссе и Вармус показали, что сверхэкспрессия Wnt индуцировала спонтанные опухоли молочной железы у мышей [3]. Прямая связь между сигнальным путем Wnt и злокачественными опухолями у человека была описана Su et al., которые установили, что накопление β -катенина напрямую взаимосвязано с развитием колоректального рака у пациентов с мутацией в гене, кодирующем белок APC [11,12]. Являясь частью комплекса фосфорелирования β -катенина, APC является опухолевым супрессором, который отрицательно регулирует активность Wnt. Мутации, связанные с потерей функции APC, ответственны за фенотип семейного аденоматозного полипоза (FAP), но соматические мутации также наблюдаются в высокой доле спорадических случаев колоректального рака [13]. Также эти пациенты предрасположены и к опухолям других органов, среди которых описывались опухоли коры надпочечников. Интересно, что большинство из опухолей надпочечников у пациентов с FAP являются доброкачественными и не выявляют мутаций в гене β -катенина [35]. Kurihara et al исследовали ассоциации между Wnt- β -катениновым путем и апластическим раком щитовидной железы, и обнаружили, что экспрессия β -катенина может быть установлена в 40,9% клеточных ядер и 63,6% цитоплазмы у 22 пациентов с апластическим раком; частота мутаций генов β -катенина, APC и Axin1 составила 4,5%, 9,0% и 81,8% соответственно. Экспрессия циклина D1 и c-тус, двух мишеней пути Wnt/ β -катенина, достигала 27,3% и 59,1% соответственно, что позволяет предположить, что изменения пути Wnt- β -катенина могут быть связаны с развитием апластического рака щитовидной железы [36]. Значение передачи сигналов Wnt различается в зависимости от типа опухоли. Как упоминалось ранее, у человека существует 19 описанных лигандов Wnt и различные подтипы злокачественных опухолей проявляют специфические реакции на отдельные лиганды, что подчеркивает плеотропную природу передачи сигналов Wnt. В качестве примера, активация пути Wnt/ β -катенина путем Wnt 3a способствует росту опухоли при раке предстательной железы [14] и миеломе [15], но ингибирует рост клеток меланомы [16]. Аналогичным образом было обнаружено, что повышенная экспрессия гена Wnt 5a оказывает эффект подавления при ряде типов опухолей, включая нейробластому [17], протоковый рак молочной железы [18], рак щитовидной железы [19] и лейкозы [20, 21], но стимулирует онкогенез при меланоме, раке кожи [22], раке желудка [23], раке поджелудочной железы [24], немелкоклеточном раке легких [25]. Как при раке толстой кишки [26],

так и при раке предстательной железы [27], противоречивые данные свидетельствуют как о стимулирующем, так и подавляющем опухоль эффектах. Одним из потенциальных объяснений этих расходящихся реакций является функциональная разнонаправленность лигандов Wnt. Wnt 5a в первую очередь участвует в неканонической передаче сигналов, но было отмечено, что он влияет на β -катенин посредством ингибирования Wnt 3a и его способности активировать β -катенин в присутствии соответствующего рецептора FZD 4 [28]. Существует множество механизмов aberrантной передачи сигналов Wnt. Мутации с потерей функции Axin 1 и 2 были описаны при гепатоцеллюлярном [29] и колоректальном раке [30] соответственно. Хромосомные транслокации, вызывающие сверхэкспрессию R-spondins, белков, которые усиливают передачу сигналов Wnt, были описаны в ряде опухолей, включая опухоли легких, толстой кишки, головы и шеи, яичников и пищевода [31]. В клеточных линиях пищевода экзогенная экспрессия Dkk1 приводила к увеличению частоты пролиферации [32], а при немелкоклеточном раке легкого повышение концентрации Dkk1 было в значительной степени связано с прогрессированием опухоли и снижением выживаемости [33]. При множественной миеломе повышенная экспрессия Dkk1, по-видимому, коррелирует с тяжестью литических поражений костей [34]. Есть данные, что Dkk1 использовался для лечения клеточных линий папиллярного рака щитовидной железы человека (включая SNU-790, B-CPAP и VHP10-3) и может эффективно ингибировать выживание и миграцию клеток раковой опухоли, регулируя путь Wnt/ β -катенина и экспрессию E-кадгерина [37].

И хотя онкогенные мутации, вовлекающие путь Wnt, обычно приводят к сверхактивации канонического пути, это не всегда так. Как было описано, различные лиганды Wnt модулируют как канонические, так и неканонические пути, и передача сигналов может оказывать проопухоловое или противоопухоловое действие, в зависимости от типа опухоли и того, какой лиганд Wnt задействован. Таким образом, терапия, нацеленная на путь Wnt, должна быть подобрана к конкретному типу опухоли и стадии, а также на конкретную мутацию.

Список литературы:

1. Maeda K, Kobayashi Y, Koide M, Uehara S, Okamoto M, Ishihara A, Kayama T, Saito M, Marumo K. The Regulation of Bone Metabolism and Disorders by Wnt Signaling. *Int J Mol Sci.* 2019 Nov 6;20(22):5525.
2. Sharma, R.P.; Chopra, V.L. Effect of the Wingless (wg1) mutation on wing and haltere development in *Drosophila melanogaster*. *Dev. Biol.* 1976, 48, 461–465.
3. Nusse R, Varmus H. Three decades of Wnts: a personal perspective on how a scientific field developed. *EMBO J.* 2012;31(12):2670-2684. Ke J, Xu HE, Williams BO. Lipid modification in Wnt structure and function. *Curr Opin Lipidol.* 2013 Apr;24(2):129-33.
4. Yang, R.B.; Lin, F.F.; Yang, J.; Chen, B.; Zhang, M.H.; Lu, Q.P.; Xiao, B.; Liu, Y.; Zheng, K.; Qiu, Y.R. Retraction Note: Overexpression of CAV3 facilitates bone formation via the Wnt signaling pathway in osteoporotic rats. *Endocrine* 2022, 76, 751.
5. Chagay, N.B.; Khayt, G.Y.; Vdovina, T.M.; Shaforost, A.A. Cystic fibrosis being a polyendocrine disease. *Probl. Endokrinol.* 2021, 67, 28–39.
6. Liu, J.; Xiao, Q.; Xiao, J.; Niu, C.; Li, Y.; Zhang, X.; Zhou, Z.; Shu, G.; Yin, G. Wnt/ β -catenin signalling: Function, biological mechanisms, and therapeutic opportunities. *Signal Transduct. Target. Ther.* 2022, 7, 3.
7. Yang, Z.; Liu, J.; Fu, J.; Li, S.; Chai, Z.; Sun, Y. Associations between WNT signaling pathway-related gene polymorphisms and risks of osteoporosis development in Chinese postmenopausal women: A case-control study. *Climacteric* 2022, 25, 257–263.
8. Grebennikova TA, Belaya ZE, Rozhinskaya LY, Melnichenko GA. Kanonicheskiĭ signal'nyi put' Wnt/ β -katenin: ot istorii otkrytiia do klinicheskogo primeneniia [The canonical Wnt/ β -catenin pathway: From the history of its discovery to clinical application]. *Ter Arkh.* 2016;88(10):74-81.
9. Endo, M.; Nishita, M.; Fujii, M.; Minami, Y. Insight into the role of Wnt5a-induced signaling in normal and cancer cells. *Int. Rev. Cell Mol. Biol.* 2015, 314, 117–148.; Karner, C.M.; Long, F. Wnt signaling and cellular metabolism in osteoblasts. *Cell. Mol. Life Sci.* 2017, 74, 1649–1657.
10. Baron R, Kneissel M. WNT signaling in bone homeostasis and disease: from human mutations to treatments. *Nat Med.* 2013 Feb;19(2):179-92.

11. Su L-K, Vogelstein B, Kinzler KW. Association of the APC tumor suppressor protein with catenins. *Science*. 1993;262(5140):1734–7.
12. Harada N, et al. Hepatocarcinogenesis in mice with beta-catenin and ha-Ras gene mutations. *Cancer Res*. 2004;64(1):48–54.
13. Kinzler KW, Vogelstein B. Lessons from hereditary colorectal cancer. *Cell*. 1996;87(2):159–70.
14. Verras M, et al. Wnt3a growth factor induces androgen receptor-mediated transcription and enhances cell growth in human prostate cancer cells. *Cancer Res*. 2004;64(24):8860–6.
15. Qiang YW, et al. Wnts induce migration and invasion of myeloma plasma cells. *Blood*. 2005;106(5):1786–93.
16. Chien AJ, et al. Activated Wnt/beta-catenin signaling in melanoma is associated with decreased proliferation in patient tumors and a murine melanoma model. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(4):1193–8.
17. Blanc E, et al. Low expression of Wnt-5a gene is associated with high-risk neuroblastoma. *Oncogene*. 2005;24(7):1277–83.
18. Jonsson M, et al. Loss of Wnt-5a protein is associated with early relapse in invasive ductal breast carcinomas. *Cancer Res*. 2002;62(2):409–16.
19. Kremenevskaja N, et al. Wnt-5a has tumor suppressor activity in thyroid carcinoma. *Oncogene*. 2005;24(13):2144–54.
20. Liang H, et al. Wnt5a inhibits B cell proliferation and functions as a tumor suppressor in hematopoietic tissue. *Cancer Cell*. 2003;4(5):349–60.
21. Roman-Gomez J, et al. WNT5A, a putative tumour suppressor of lymphoid malignancies, is inactivated by aberrant methylation in acute lymphoblastic leukaemia. *Eur J Cancer*. 2007;43(18):2736–46.
22. Da Forno PD, et al. WNT5A expression increases during melanoma progression and correlates with outcome. *Clin Cancer Res*. 2008;14(18):5825–32.
23. Kurayoshi M, et al. Expression of Wnt-5a is correlated with aggressiveness of gastric cancer by stimulating cell migration and invasion. *Cancer Res*. 2006;66(21):10439–48.
24. Ripka S, et al. WNT5A—target of CUTL1 and potent modulator of tumor cell migration and invasion in pancreatic cancer. *Carcinogenesis*. 2007;28(6):1178–87.
25. Huang C-I, et al. Wnt5a expression is associated with the tumor proliferation and the stromal vascular endothelial growth factor— an expression in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(34):8765–73.
26. Mehdawi LM, et al. Non-canonical WNT5A signaling upregulates the expression of the tumor suppressor 15-PGDH and induces differentiation of colon cancer cells. *Mol Oncol*. 2016;10(9):1415–29.
27. Khaja ASS, et al. Emphasizing the role of Wnt5a protein expression to predict favorable outcome after radical prostatectomy in patients with low-grade prostate cancer. *Cancer Medicine*. 2012;1(1):96–104.
28. Mikels AJ, Nusse R. Purified Wnt5a protein activates or inhibits beta-catenin-TCF signaling depending on receptor context. *PLoS Biol*. 2006;4(4):e115.
29. Satoh S, et al. AXIN1 mutations in hepatocellular carcinomas, and growth suppression in cancer cells by virus-mediated transfer of AXIN1. *Nat Genet*. 2000;24(3):245–50.
30. Liu W, et al. Mutations in AXIN2 cause colorectal cancer with defective mismatch repair by activating β -catenin/TCF signalling. *Nat Genet*. 2000;26(2):146–7.
31. Cardona GM, et al. Identification of R-Spondin fusions in various types of human cancer. *Cancer Res*. 2014;74(19 Supplement): 2408.
32. Li S, et al. Dickkopf-1 is involved in invasive growth of esophageal cancer cells. *J Mol Histol*. 2011;42(6):491–8.
33. Sheng SL, et al. Clinical significance and prognostic value of serum Dickkopf-1 concentrations in patients with lung cancer. *Clin Chem*. 2009;55(9):1656–64.
34. Tian E, et al. The role of the Wnt-signaling antagonist DKK1 in the development of osteolytic lesions in multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2003;349(26):2483–94.
35. Schinner, S., Willenberg, H.S., Schott, M., Scherbaum, W.A., 2009. Pathophysiological aspects of Wnt-signaling in endocrine disease. *Eur. J. Endocrinol*. 160, 731–737. Smith, T.G., Clark, S.K., Katz,

- D.E., Reznick, R.H., Phillips, R.K., 2000. Adrenal masses are associated with familial adenomatous polyposis. *Dis. Colon Rectum* 43, 1739–1742.
36. Kurihara T, Ikeda S, Ishizaki Y, Fujimori M, Tokumoto N, Hirata Y, Ozaki S. et al. Immunohistochemical and sequencing analyses of the Wnt signaling components in Japanese anaplastic thyroid cancers. *Thyroid*. 2004;14(12):1020–1029.
37. Cho SW, Lee EJ, Kim H, Kim SH, Ahn HY, Kim YA, Yi KH. et al. Dickkopf-1 inhibits thyroid cancer cell survival and migration through regulation of beta-catenin/E-cadherin signaling. *Mol Cell Endocrinol*. 2013;366(1):90–98.

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТАБОЛОМНОГО ПРОФИЛИРОВАНИЯ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ ПРОГНОСТИЧЕСКИХ БИОМАРКЁРОВ РАЗВИТИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА.

Автор: Габараева Залина Артуровна

Сахарный диабет-это быстро прогрессирующее нарушение обмена веществ, вызванное сложными взаимодействиями между многочисленными генетическими факторами и факторами окружающей среды, в основе патогенеза которого лежит хроническая гипергликемия, вызванная нарушением секреции инсулина, действия инсулина или сочетанием обоих этих факторов. В конечном итоге, эти механизмы влияют на регуляцию обмена веществ, изменяя состав биологических жидкостей организма. Известно, что основным биологическим маркёром возникновения сахарного диабета является гликированный гемоглобин, а повышенный его уровень ассоциирован с более высоким риском прогрессирования макро- и микрососудистых осложнений. Однако, в последнее время установлено, что на долю гликогемоглобина приходится лишь небольшой процент. Эти данные позволяют нам предположить, что помимо общепринятых биомаркеров заболевания, существуют и другие, идентификация которых стало доступным в последние годы благодаря появлению новых технологий комплексного метаболомного профилирования, что существенно может изменить подходы к диагностике и лечению сахарного диабета.

Введение

Метаболомика является одной из новейших стратегий, которая проводит количественную и качественную оценку метаболитов-жизненно важных промежуточных и конечных продуктов метаболизма, которые могут в значительной степени отражать фенотипические признаки живой среды. Метаболомное профилирование все чаще используется исследователями для определения клинических методологий ранней диагностики, мониторинга терапии и патогенетических механизмов различных заболеваний человека, в частности сахарного диабета. Классические факторы риска по-прежнему играют важную роль, однако теперь доступны новые количественные и качественные методы распознавания биологических молекул, благодаря которым выделены потенциально новые диабетические биомаркеры.

Метаболические маркёры сахарного диабета 2 типа.

В то время как глюкоза и инсулин являются наиболее устойчивыми маркёрами, существует множество новых. Сообщается о положительных ассоциациях между сывороточной γ -глутамилтрансферазой и развитием сахарного диабета 2 типа. Патофизиологические механизмы, лежащие в основе взаимосвязи сывороточной γ -глутамилтрансферазы с риском развития диабета 2 типа, не выяснены, но главная роль отводится инсулинорезистентности, окислительному стрессу и хроническому системному воспалению низкой степени выраженности. Была выявлена взаимосвязь между повышенным уровнем ферритина (ниже диапазона, указывающего на клинический гемохроматоз) и развитием сахарного диабета. Считается, что механизм включает резистентность к инсулину, повреждение свободными радикалами и накопление железа в гепатоцитах. Полипептид поджелудочной железы был предложен в качестве возможного маркера недостаточности β -клеток при сахарном диабете. Аналогичным образом изменяются уровни фибронектина при резистентности к инсулину, благодаря чему его было предложено использовать для диагностики резистентности к инсулину и мониторинга прогрессирования заболевания.

Биомаркеры гликемии при сахарном диабете

HbA_{1c} является наиболее широко известным гликолизированным белком при сахарном диабете. Наряду с этим, в последнее время отводится роль фруктозамину, как маркеру сахарного диабета, однако считается, что из-за факторов, влияющих на период полувыведения многих его компонентов, его аналитическая чувствительность и специфичность намного ниже, чем HbA_{1c}. Гликированный

инсулин, гликозилированный амилин были предложены в качестве предикторов развития сахарного диабета.

Маркеры окислительного стресса и статуса питательных веществ при сахарном диабете 2 типа

У пациентов с сахарным диабетом были обнаружены сниженные уровни антиоксидантов, таких как глутатион, витамин С и витамин Е, изменения уровня активности супероксиддисмутазы и перекисного окисления глутатиона, каталазы, глутатионредуктазы и концентрации нитритов. Эти и другие биомаркеры, дали многообещающие результаты, однако большинство из них тестировались однократно и не было независимых подтверждений.

Связанные с липидами маркеры сахарного диабета 2 типа

Общеизвестно, что адипонектин повышает чувствительность к инсулину, регулирует метаболизм глюкозы и липидов и усиливает действие инсулина в печени. Было показано, что уровни адипонектина в сыворотке крови снижаются с развитием ожирения, и, что интересно, повышенный уровень адипонектина был связан с более низкой частотой диабета.

Эндотелиальные и воспалительные маркеры сахарного диабета 2 типа.

С-реактивный белок является предиктором сахарного диабета независимо от других клинических показателей, но его уровни тесно коррелируют с количеством липидов, SHBG и адипонектином. Повышенные уровни интерлейкина (IL)-18 связаны с повышенным риском развития сахарного диабета 2 типа. Сообщалось, что уровень IL-6 повышается при возникновении сахарного диабета независимо от ожирения и уровня глюкозы натощак. Уровни ингибитора активатора плазминогена 1 отражают реакцию острой фазы, а повышенные уровни обнаруживаются при развитии сахарного диабета независимо от наличия других факторов. Циркулирующие уровни молекул клеточной адгезии, антиген тканевого активатора плазминогена и фактор Виллебранда были связаны с риском развития диабета. Недавние исследования показали, что при использовании модели прогнозирования риска по множественным маркерам воспаления прогноз развития сахарного диабета 2 типа и коронарных событий значительно улучшается по сравнению с кардиометаболическими факторами риска.

Выводы: Развитие технологий, а также осведомленность о растущем количестве метаболомных аналитов, связанных с диабетом, позволит улучшить скрининг и диагностику сахарного диабета. Более того, биомаркеры с точки зрения исследований обеспечивают новое понимание сигнальных путей или механизмов, лежащих в основе микрососудистого повреждения, и, таким образом, играют роль в расшифровке того, какие патологические процессы или нарушения лежат в основе диабетической ретинопатии и диабетической нефропатии. Прогностические биомаркеры смогут указать нам на исход терапии, впоследствии облегчая медицинским работникам принятие решений, включая распределение ресурсов здравоохранения и выбор стратегии лечения. Метаболический ответ на вмешательство или терапию можно отслеживать с помощью фармакодинамических биомаркеров или биомаркеров ответа. Следовательно, эти биомаркеры могут применяться для оценки эффективности или суждения о побочных эффектах лекарства. Этот тип биомаркеров помогает определить, есть ли ответ на терапию или нет, или выявляет побочные эффекты этого лечения.

Список литературы:

1. Дедов И.И, Шестакова М.В. Сахарный диабет: диагностика, лечение, профилактика
2. Балаболкин М.И, Клебанова Е.М, Креминская В.М. Лечение сахарного диабета и его осложнений
3. Aine M. McKillop, Peter R. Flatt. Emerging Applications of Metabolomic and Genomic Profiling in Diabetic Clinical Medicine.

https://www.medscape.com/viewarticle/754507_3?form=fpf

4. Xiaohui Du, Le Yang, Ling Kong, Ye Sun, Kunshuang Shen, Ying Cai *и др.* Metabolomics of various samples advancing biomarker discovery and pathogenesis elucidation for diabetic retinopathy. 2022; <https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2022.1037164/full>

5. Газарян Л.Г., Ордянец И. М., Старцева Н. М., Аникеев А. С *и др.* Критерии нарушения метаболизма в прогнозировании гестационного сахарного диабета: аналитический обзор. https://acujournal.ru/ru/jarticles_acu/779.html?SSr=330134d75714ffffff27c_07e8020f0e2125-5f2c

6. Тлегенов А.Ш., Абылайулы Ж., Богенбай Г.А. Метаболомные исследования: взгляды клинициста. <https://cyberleninka.ru/article/n/metabolomicheskie-issledovaniya-vzglyady-klinitista/viewer>.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ИММУНОТЕРАПИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АДРЕНОКОРТИКАЛЬНОГО РАКА.

Автор: Мечикова Арина Яковлевна

Рак коры надпочечника (син.: аденокортикальный рак; АКР) – редкая злокачественная опухоль, характеризующаяся, как правило, поздним сроком выявления, агрессивностью клинического течения и неблагоприятным лечебным прогнозом [1,2,14,15,28]. При локализованных первичных или рецидивирующих формах методом выбора является радикальная хирургическая резекция [3,4]. Однако в связи с поздним выявлением неоперабельных в запущенных стадиях или метастазах данной формы рака существует несколько эффективных терапевтических вариантов. К числу таких методов лечения относится иммунотерапия.

Иммунотерапевтические препараты - группа лекарственных средств, воздействующих на различные мишени, обеспечивающие противоопухолевые иммунные реакции [4]. В свою очередь, иммунотерапия рассматривается в аспекте двух направлений - пассивная и активная. Активная иммунотерапия включает в себя такие методы лечения как противораковые вакцины, ингибиторы иммунных контрольных точек и химерные Т-клеточные терапии рецепторов антигенов, а также иммуностимулирующие цитокины [10], тем самым проявляя свою противоопухолевую активность через иммунную систему хозяина.

В литературе показано, что АКР экспрессирует множество специфичных антигенов, которые могут быть оценены как потенциальные мишени для таргетной или клеточной терапии. [5,6]. Считается, что одним из специфичным антигеном коры является острый регуляторный белок (StAR), который поддерживается во всех опухолях АКР. Несмотря на имеющийся противоопухолевый эффект в ответ на введение вакцины, данная область терапии находится на стадии доклинической разработки [7-9].

Терапия дендритными клетками схожа по концепции с опухолевыми вакцинами. Трудность во всех основанных на вакцинах стратегиях лечения АКР проявляется отсутствием идентифицированных опухолевых антигенов и, как в случае со StAR, их неопределенной иммуногенностью [11]. В работе показано, что предлагаемая стратегия обхода этого ограничения заключается в импульсировании дендритных клеток опухолевым лизатом, таким образом подвергая антигенпрезентирующих клеток воздействию всех известных и неизвестных антигенов одновременно [12]. Данная стратегия приводила к увеличению пролиферации Т-клеток и индукции цитотоксических Т-клеток, однако никакого влияния на рост опухоли не наблюдалось [13].

На настоящий момент одной из наиболее изученной группой активной иммунотерапии являются ингибиторы контрольных точек иммунитета. Клетки иммунной системы составляют важную часть микроокружения опухоли. Их различные популяции могут оказывать диаметрально противоположное влияние на рост и прогрессию злокачественного новообразования. Так, М1-макрофаги, цитотоксические Т-лимфоциты, зрелые дендритные клетки обладают противоопухолевой активностью, тогда как М2-макрофаги, регуляторные Т-клетки и незрелые

дендритные клетки, обладают протуморогенной активностью. В то же время опухолевые клетки могут ингибировать направленный иммунный ответ, используя различные механизмы, например, за счет передачи ингибирующего сигнала от рецепторов CTLA4 или PD1, экспрессируемых на поверхности CD8+ Т-лимфоцитов, что вызывает анергию опухоль-специфических клонов и подавление противоопухолевого иммунного ответа [4].

Введение в клиническую практику ингибиторов иммунных контрольных точек, блокирующих цитотоксический Т-лимфоцит-ассоциированный протеин 4 (CTLA-4) - ипилимумаб, белок запрограммированной клеточной гибели-1 (PD-1) - ниволумаб, пембролизумаб и лиганд рецептора запрограммированной клеточной гибели (PD-L1) - авелумаб, позволило улучшить прогноз пациентов с АКР. Противоопухолевое действие ингибиторов иммунных контрольных точек основано на блокаде сигнальных путей CTLA-4 и PD-1/PD-L1 и усилении противоопухолевой активности лимфоцитов [29,16].

Эффективность иммунотерапевтических препаратов зависит от статуса экспрессии PD-L1 опухолью, наличия микросателлитной нестабильности, в связи с чем АКР может быть резистентным к иммунотерапии из-за низкой экспрессии PD-L1 или увеличения активности глюкокортикоидов опухолью. [17].

Интересны результаты применения монотерапии пембролизумабом в рамках клинического исследования второй фазы. Из 14 пациентов, у двоих был зарегистрирован частичный ответ. У 7 участников отмечена стабилизация заболевания, у шестерых из них она длилась более 4 месяцев [23]. В другом исследовании из 39 пациентов ответ отмечен у девяти. Среди шестерых пациентов с микросателлитной нестабильностью ответили на терапию двое [24]. Определенные надежды связаны с авелумабом. Лучшие результаты были выявлены у пациентов с положительной экспрессией PD-L1 [18]. Авелумаб продемонстрировал клиническую активность и приемлемый профиль безопасности у пациентов с метастатическим АКР, получавших платину, отмечен частичный эффект. [19, 21, 22,28]. В исследовании ниволумаба из 10 пациентов у двоих отмечена стабилизация, ещё у одного - неподтверждённый ответ. Ниволумаб продемонстрировал умеренную противоопухолевую активность у пациентов с прогрессирующим АКР. [20].

Нельзя не сообщить о важности синергического эффекта комбинации PD-1 с ингибиторами CTLA-4 [25], так как существуют типы опухолей АКР, при которых необходимо стимулировать активацию наивных Т-лимфоцитов, участвующих в активации иммунного ответа в дополнение к преодолению иммуносупрессивных путей в микроокружении опухоли. В этом смысле, если ипилимумаб изначально действует на уровне активации Т-лимфоцитов, а PD-L1 - на уровне опухоли, комбинация обоих может оказывать синергетический эффект в плане усиления иммунной активации [26].

Пассивная иммунотерапия проявляет прямую терапевтическую активность в отношении опухоли и включает в себя целевые антитела, иммунотоксины, конъюгаты иммунных препаратов и онколитические вирусы[30].

Целевые антитела предназначены для непосредственного связывания рецепторов на поверхности опухолевых клеток. В эту группу следует отметить те препараты, которые влияют на сигнальный путь IGF (инсулиноподобный фактор роста). Внимание к этим препаратам связано с тем, что примерно в 80% аденокарцином IGF2 гиперэкспрессирован [31]. Перечень этих препаратов представлен фигитумумабом, циксутумумабом, линситинибом (блокаторы IGF1R), а также эверолимус, темсиролимус и др. (ингибиторы mTOR). К сожалению, результаты клинических исследований указанных препаратов продемонстрировали незначительную эффективность, а в ряде случаев и отсутствие эффективности для лечения АКР [32-37].

Имунотоксины и конъюгаты антитело-лекарственное средство представляют собой агенты, предназначенные для прямого воздействия на опухоль. Одним из таких препаратов, который был оценен для терапии АКР, явился рекомбинантный цитотоксин интерлейкин-13-экзотоксин pseudomonas A (IL-13-PE). Средство было разработано для

нацеливания на альфа-2 рецептор интерлейкина-13 (IL13RA2), который, как было продемонстрировано, значительно сверхэкспрессируется опухолевыми клетками АКР. [38-40]. Результаты исследования не продемонстрировали перспективность препарата, по крайней мере в монотерапии АКР: из пяти пациентов у одного было стабильное заболевание как наилучший ответ, у остальных - прогрессирование.

Таким образом, в настоящее время роль иммунотерапии при АКР ограничена и не рекомендована при распространенных формах АКР в связи с неудовлетворительными результатами [27,28]. Однако следует отметить, что идентификация иммунологических маркеров ответа на иммунотерапию и реализация стратегий, позволяющих избежать резистентности к иммунотерапии, могут привести к повышению эффективности лечения пациентов с прогрессирующим АКР.

Список литературы:

1. Мельниченко Г.А., Стилиди И.С., Алексеев Б.Я., и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению адренокортикального рака. *Проблемы эндокринологии*. 2014;60(2):51-67. DOI: 10.14341/probl201460251-67.
2. Селиванова Л.С., Рослякова А.А., Боголюбова А.В., и др. Молекулярно-генетические маркеры и критерии прогноза адренокортикального рака. *Архив патологии*. 2019;81(5):92-96. DOI: 10.17116/patol20198105192.
3. Рак коры надпочечника (Адренокортикальный рак). Клинические рекомендации. 2020. Одобрено на заседании научно-практического совета Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол от 20.12.2019г. №10/2-3-4). URL: Adrenokortikalnyj_rak.pdf.
4. Фогт С.Н., Калугина В.В., Ворохобина Н.В., и др. Текущий статус лекарственной терапии аденокортикального рака. *Медицинский вестник Юга России*. 2022;13(1):154-161. DOI: 10.21886/2219-8075-2022-13-1-154-161.
5. Reincke M., Beuschlein F., Latronico A.C., et al. Expression of adrenocorticotrophic hormone receptor mRNA in human adrenocortical neoplasms: correlation with P450scc expression. *Endocrinol.* 1997;46:619-626. DOI: 10.1046 /j.1365-2265.1997.1991009.x.
6. Schubert B., Fassnacht M., Beuschlein F., et al. Angiotensin II type 1 receptor and ACTH receptor expression in human adrenocortical neoplasms. *Clin. Endocrinol.* 2001;54:627-632. DOI: 10.1046 / j.1365-2265.2001.01253.x.
7. Beuschlein F., Fassnacht M., Klink A., et al. ACTH-receptor expression, regulation and role in adrenocortical tumor formation. *Eur. J. Endocrinol.* 2001;144:199-206. DOI: 10.1530/eje.0.1440199.
8. Ortmann D., Hausmann J., Beuschlein F., et al. Steroidogenic acute regulatory (StAR)-directed immunotherapy protects against tumor growth of StAR-expressing Sp2-0 cells in a rodent adrenocortical carcinoma model. *Endocrinology*. 2004;145:1760–1766. DOI: 10.1210/ru.2003-0983.
9. National Library of Medicine (U.S.). A Novel Therapeutic Vaccine (EO2401) in Metastatic Adrenocortical Carcinoma, or Malignant Pheochromocytoma/Paraganglioma. Identifier NCT04187404. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04187404?id=NCT04187404>.
10. Galluzzi L., Vacchelli E., Bravo-San Pedro J.-M., et al. Classification of current anticancer immunotherapies. *Oncotarget*. 2014;5:12472-12508. DOI: 10.18632/oncotarget.2998.
11. Reincke M., Ortmann D., Hausmann J., Beuschlein F. Cytotoxic T-cell response against steroidogenic acute regulatory protein using DNA vaccination followed by vaccinia virus infection in a mouse adrenal carcinoma model. *Horm. Metab. Res.* 2004;36:411-414. DOI: 10.1055 /s-2004-814571.
12. Fields R.C., Shimizu K., Mulé, J.J. Murine dendritic cells pulsed with whole tumor lysates mediate potent antitumor immune responses in vitro and in vivo. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1998;95:9482-9487. DOI: 10.1073/pnas.95.16.9482.
13. Papewalis C., Fassnacht M., Willenberg, H.S., et al. Dendritic cells as potential adjuvant for immunotherapy in adrenocortical carcinoma. *Clin. Endocrinol.* 2006;65:215-222. DOI: 10.1111 / j.1365-2265.2006.02576.x.
14. Varghese J., Habra M.A. Update on adrenocortical carcinoma management and future directions. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 2017;24(3):208-214. DOI: 10.1097/MED.0000000000000332.

15. Kerkhofs T.M.A., Verhoeven R.H.A., Van Der Zwan J.M., et al. Adrenocortical carcinoma: a population-based study on incidence and survival in the Netherlands since 1993. *Eur. J. Cancer.* 2013;49(11):2579-2586. DOI: 10.1016/j.ejca.2013.02.034.
16. Melero I., Hervas-Stubbs S., Glennie M., et al. Immunostimulatory monoclonal antibodies for cancer therapy. *Nat. Rev. Cancer.* 2007;7(2):95-106. DOI: 10.1038/nrc2051.
17. Curran M.A., Montalvo W., Yagita H., et al. PD-1 and CTLA-4 combination blockade expands infiltrating T cells and reduces regulatory T and myeloid cells within B16 melanoma tumors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2010;107(9):4275-4280. DOI: 10.1073/pnas.0915174107.
18. Tourneau C., Hoimes C., Zarwan C., et al. Avelumab in patients with previously treated metastatic adrenocortical carcinoma: phase 1b results from the JAVELIN solid tumor trial. *J. Immunother. Cancer.* 2018;6(1):111. DOI: 10.1186/s40425-018-0424-9.
19. Hague R.V., May W., Cullen D.R. Hepatic microsomal enzyme induction and adrenal crisis due to o,p_DDD therapy for metastatic adrenocortical carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1989;31(1):51-57. DOI: 10.1111/j.1365-2265.1989.tb00453.x.
20. Carneiro B.A., Konda B., Costa R.B., et al. Nivolumab in metastatic adrenocortical carcinoma: results of a phase 2 Trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2019;104(12):6193-6200. DOI: 10.1210/jc.2019-00600.
21. Cosentini D., Grisanti S., Volta A.D., et al. Immunotherapy failure in adrenocortical cancer: where next? *Endocr Connect.* 2018;7(12):5-8. DOI: org/10.1530/EC-18-0398.
22. Tourneau C., Hoimes C., Zarwan C., et al. Avelumab in patients with previously treated metastatic adrenocortical carcinoma: phase 1b results from the JAVELIN solid tumor trial. *J. Immunother. Cancer.* 2018;6(1):111. DOI: 10.1186/s40425-018-0424-9.
23. Habra M.A., Stephen B., Campbell M., et al. Phase II clinical trial of pembrolizumab efficacy and safety in advanced adrenocortical carcinoma. *J Immunother Cancer.* 2019;7(1):253. DOI: 10.1186/s40425-019-0722-x.
24. Raj N., Zheng Y., Kelly V., et al. PD-1 Blockade in advanced adrenocortical carcinoma. *J Clin Oncol.* 2020;38(1):71-80. DOI: 10.1200/jco.19.01586.
25. Curran M.A., Montalvo W., Yagita H., et al. PD-1 and CTLA-4 combination blockade expands infiltrating T cells and reduces regulatory T and myeloid cells within B16 melanoma tumors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2010;107(9):4275-4280. DOI: 10.1073/pnas.0915174107.
26. Rotte A., Jin J.Y., Lemaire V. Mechanistic overview of immune checkpoints to support the rational design of their combinations in cancer immunotherapy. *Ann. Oncol.* 2018;29(1):71-83 DOI: 10.1093/annonc/mdx686.
27. Fassnacht M., Libé R., Kroiss M., Allolio B. Adrenocortical carcinoma: a clinician's update. *Nat Rev Endocrinol.* 2011;7(6):323-335. DOI: 10.1038/nrendo.2010.235.
28. Рак коры надпочечника (Адренокортикальный рак). Клинические рекомендации. 2020. Одобрено на заседании научно-практического совета Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол от 20.12.2019г. №10/2-3-4). URL: Adrenokortikalnyj_rak.pdf.
29. Шубникова Е.В., Букатина Т.М., Вельц Н.Ю., и др. Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа: новые риски нового класса противоопухолевых средств. *Безопасность и риск фармакотерапии.* 2020;8(1):9-22. DOI: 10.30895/2312-7821-2020-8-1-9-22.
30. Galluzzi L., Vacchelli E., Bravo-San Pedro J.-M., et al. Classification of current anticancer immunotherapies. *Oncotarget.* 2014;5(24):12472-12508. DOI: 10.18632/oncotarget.2998.
31. Бяхова М.М., Воронкова И.А., Кривошеев А.В. Молекулярно-генетические характеристики адренокортикального рака. *PMЖ.* 2017;22:1651-1653. URL: https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Molekulyarno-geneticheskie_harakteristikiadrenokortikalynogo_raka/#ixzz8SdRnNLIN.
32. Lerario A.M., Worden F.P., Ramm C.A., et al. The combination of insulin-like growth factor receptor 1 (IGF1R) antibody cixutumumab and mitotane as a first-line therapy for patients with recurrent/metastatic adrenocortical carcinoma: a multi-institutional NCI-sponsored trial. *Horm Cancer.* 2014;5(4):232-239. DOI: 10.1007/s12672-014-0182-1.
33. Haluska P., Worden F., Olmos D., et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of the anti-IGF-1R monoclonal antibody figitumumab in patients with refractory adrenocortical carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2010;65(4):765-773. DOI: 10.1007/s00280-009-1083-9.

34. Fassnacht M., Berruti A., Baudin E., et al. Linsitinib (OSI-906) versus placebo for patients with locally advanced or metastatic adrenocortical carcinoma: a doubleblind, randomised, phase3 study. *Lancet Oncol.* 2015;16(4):426–435. DOI: 10.1016/S1470-045(15)70081-1.
35. Altieri B., Ronchi C.L., Kroiss M., Fassnacht M. Next-generation therapies for adrenocortical carcinoma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2020;34(3):101434. DOI: 10.1016/j.beem.2020.101434.
36. De Martino M.C., Felders R.A., Pivonello C., et al. The role of mTOR pathway as target for treatment in adrenocortical cancer. *Endocr Connect.* 2019;8(9):144–156. DOI: 10.1530/EC-19-0224.
37. Wagle N., Grabiner B.C., Van Allen E.M., et al. Activating mTOR mutations in a patient with an extraordinary response on a phase I trial of everolimus and pazopanib. *Cancer Discov.* 2014;4(5):546–553. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-13-0353.
38. Jain M.; Zhang L.; He M., et al. Interleukin-13 receptor alpha2 is a novel therapeutic target for human adrenocortical carcinoma. *Cancer.* 2012;118(22):5698–5708. DOI: 10.1002/cncr.27629.
39. Liu-Chittenden Y., Jain M., Kumar P., et al. Phase I trial of systemic intravenous infusion of interleukin-13-Pseudomonas exotoxin in patients with metastatic adrenocortical carcinoma. *Cancer Med.* 2015;4(7):1060–1068. DOI: 10.1002/cam4.449.
40. Lang J., Capasso A., Jordan K.R., et al. Development of an adrenocortical cancer humanized mouse model to characterize anti-pd1 effects on tumor microenvironment. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2020;105(1):26–42. DOI: 10.1210/clinem/dgz014.

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ В КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ СД1 ТИПА: ПРЕИМУЩЕСТВА И КЛИНИЧЕСКИЕ ПРЕПЯТСТВИЯ

Автор: Шебардина Наталья Геннадьевна

1. Введение.

Сахарный диабет 1 типа (СД 1 типа) - это аутоиммунное заболевание, при котором поражаются собственные бета-клетки поджелудочной железы, ответственные за секрецию инсулина, что приводит к нарушению поступления глюкозы крови в инсулинзависимые ткани и, как следствие, хронической гипергликемии, сопровождающейся запуском каскада сложных метаболических процессов, ведущих впоследствии к повреждению множества органов-мишеней. В своем недавнем исследовании по моделированию глобальной эпидемиологии Gregory et al. показал, что распространенность СД 1 типа в 2021 г. составляла примерно 8,4 миллиона человек [1]. Также важно отметить, что это заболевание приводит к значительному снижению качества жизни пациентов и высокому риску смертности среди трудоспособного населения.

Основным методом лечения СД 1 типа уже долгие годы остается инсулинотерапия, которую можно осуществлять в режиме интенсифицированного (базис-болюсного) или непрерывного подкожного введения инсулина. Несмотря на эффективность и значимость инсулинотерапии, контроль гликемии в пределах индивидуальных целевых значений по-прежнему остается сложной задачей для пациента, ввиду возникающих трудностей при подсчете хлебных единиц, подборе доз инсулина во время обострения сопутствующих заболеваний, эмоционального стресса, физической активности и других состояний, что может приводить к выраженной декомпенсации углеводного обмена или жизнеугрожающим гипогликемиям.

В связи с этим, в медицинском сообществе продолжает стоять вопрос о поиске альтернативного лечения данного заболевания. Целью настоящего литературного обзора является освещение последних тенденций в развитии клеточной терапии СД 1 типа, рассмотрение преимуществ и основных клинических препятствий подобного варианта лечения.

2. Основные методы клеточной терапии для лечения СД 1 типа.

2.1 Аллогенная трансплантация островков поджелудочной железы.

В качестве одного из альтернативных способов достичь стойкой эугликемии уже длительное время является сочетанная трансплантация поджелудочной железы и почки при наличии таких показаний, как терминальная почечная недостаточность и сахарный диабет 1 типа. Однако трансплантация солидных органов – это сложная процедура, ассоциированная с рядом трудностей и рисков, включая отказ трансплантата из-за отторжения или ишемии-реперфузионного повреждения, проблемы несостоятельности дуоденально-дуоденального анастомоза и низкого уровня доступности сегментарных и полных органов [2,3].

Более безопасным и доступным аналогом трансплантата целой поджелудочной железы является трансплантация её островков. С 2000 года в мире было проведено уже более 1500 подобных процедур (включая 864 аллогенные трансплантации и 480 аутологичных трансплантаций по данным Collaborative Islet Transplant Registry (CITR)1) [4]. В настоящее время источником трансплантированных островков поджелудочной железы являются умершие доноры. Основные этапы подготовки материала перед трансплантацией включают в себя: 1. заготовку донорских органов; 2. ферментативную обработку; 3. очистку и 4. культивирование полученных клеток в стерильных условиях [5]. Конечный продукт суспендируется в трансплантационной среде и вводится в воротную вену печени путем её чрезкожной катетеризации на фоне антикоагулянтной поддержки [6]. В дальнейшем, во избежание реакции отторжения островкового трансплантата требуется пожизненная иммуносупрессивная терапия, как и при трансплантации солидных органов, поэтому при определении тактики лечения пациентов с СД 1 типа важно тщательно взвесить решение о выборе тактики лечения, ориентируясь в первую очередь на здоровье пациента.

28 июня 2023 года Центр по оценке и исследованию биологических препаратов (CBER) FDA одобрил Lantidra - первую аллогенную (от умершего донора) терапию клетками поджелудочной железы для лечения взрослых с СД 1 типа, основываясь на результатах двух исследований безопасности и эффективности, в которых участвовали 30 взрослых с сахарным диабетом 1 типа, получивших от одного до трех введений препарата (NCT00566813, NCT00679042 и NCT03791567) [7, 8].

Трансплантация островков представляет собой многообещающую стратегию для лечения СД 1 типа, поскольку она открывает перспективы надежного восстановления нормального уровня глюкозы в крови, обеспечивая защиту от гипогликемии и снижая гликемическую лабильность, в отличие от введения экзогенного инсулина. При этом трансплантация островков связана с более низкими рисками по сравнению с трансплантацией всей поджелудочной железы [9].

Основные препятствия такого лечения связаны с доступностью процедуры, стоимостью и, что наиболее важно, необходимостью пожизненной иммуносупрессии, сопряженной с рисками инфекций, онкологии и токсичности систем органов [10-13]. Также важно отметить, что забор органов умершего донора ассоциирован с рядом этико-правовых аспектов, которые в том числе являются одной из важных проблем в ускорении внедрения трансплантации островков поджелудочной железы в рутинную практику медицинских учреждений.

2.2 Клеточная терапия СД 1 типа с помощью человеческих индуцированных плюрипотентных клеток

Несмотря на успешное развитие трансплантации островков поджелудочной железы данный вид терапии ограничен дефицитом донорского материала и необходимостью пожизненной иммуносупрессии, в связи с чем в научном сообществе продолжается поиск альтернативных вариантов замены бета-клеток [14-16; 20-22]. Так, например, плюрипотентные стволовые клетки человека (ПСК) представляют собой ценный ресурс для клеточной терапии СД 1 типа. Существуют два основных вида ПСК: эмбриональные стволовые клетки, получаемые из внутренней клеточной массы эмбриона, и индуцированные стволовые клетки (ИПСК), образованные путем репрограммирования соматических клеток. Эти клетки могут быть выращены *in vitro*, предоставляя

бесконечный источник для создания бета-клеток, и способны дифференцироваться в различные типы клеток при наличии соответствующих сигналов [16,17].

Общим принципом индукции стволовых клеток является работа со множеством человеческих плюрипотентных стволовых клеток, выращенных в 3D-кластерах, которые дифференцируют этап за этапом, подвергая их воздействию различных факторов роста и малых молекул для активации или ингибирования сигнальных путей эмбрионального развития, таких как Nodal, WNT, RA, FGF, костный морфогенетический белок (BMP) и Notch [18].

Терапия ИПСК действительно обещает стать многообещающим вариантом для лечения диабета, однако она также ассоциирована с рядом препятствий, таких как потребность во внутриостровковой коммуникации, а также инициация иммунного ответа *in vivo* [19]. Необходимо также отметить, что вопрос об экономической целесообразности терапии замены бета-клеток с использованием ИПСК является одним из ключевых факторов, формирующих внедрение этого метода в клиническую практику.

Однако редактирование генома ИПСК ведет нас к эре "готовых к применению" бета-клеточной терапии для диабета. Иммунная модуляция ИПСК, будь то удаление HLA-антигенов, методы иммунной-маскировки, внедрение "самоубийственных генов" или их комбинация, а также другие оптимизированные стратегии редактирования генов, могут позволить создавать универсальные линии доноров, что существенно облегчит широкомасштабное клиническое применение производных поджелудочной железы на основе hPSC [19].

3. Заключение.

Таким образом, тенденции в развитии клеточной терапии СД1 типа стремительно приближают улучшение качества жизни пациентов и решение вопроса нестабильных показателей углеводного обмена, однако научному медицинскому сообществу всё ещё предстоит большая работа по разработке методов борьбы с препятствиями, возникающими перед внедрением такого вида лечения в широкомасштабную клиническую практику.

Список литературы:

1. Gregory GA, Robinson TIG, Linklater SE, et al. International Diabetes Federation Diabetes Atlas Type 1 Diabetes in Adults Special Interest Group. Global incidence, prevalence, and mortality of type 1 diabetes in 2021 with projection to 2040: A modelling study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;10(10):741–60.
2. Squifflet JP, Gruessner RW, Sutherland DE. The history of pancreas transplantation: Past, present and future. *Acta Chir Belg.* 2008;108(3):367–78.
3. Kelly WD, Lillehei RC, Merkel FK, et al. Allograft transplantation of the pancreas and duodenum along with the kidney in diabetic nephropathy. *Surgery.* 1967;61(6):827–37.
4. Collaborative Islet Transplant Registry. Eighth Annual Report. CITR www.citrregistry.org (2014).
5. Kawahara, T. et al. Portal vein thrombosis is a potentially preventable complication in clinical islet transplantation. *Am. J. Transplant.* 11, 2700–2707 (2011).
6. Venturini, M. et al. Technique, complications, and therapeutic efficacy of percutaneous transplantation of human pancreatic islet cells in type 1 diabetes: the role of US. *Radiology* 234, 617–624 (2005).
7. Food and Drug Administration (FDA) News Release. FDA approves first cellular therapy to treat patients with type 1 diabetes. Jun 28, 2023.
8. Harris E. FDA greenlights first cell therapy for adults with type 1 diabetes. *JAMA.* 2023 Jul 12; doi: 10.1001/jama.2023.12542. Epub ahead of print.
9. Shapiro, A. M. James; Pokrywczynska, Marta; Ricordi, Camillo (2016). Clinical pancreatic islet transplantation. *Nature Reviews Endocrinology*, (), -. doi:10.1038/nrendo.2016.178

10. Ojo, A. O. et al. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *N. Engl. J. Med.* 349, 931–940 (2003).
11. Kuschal, C. et al. Skin cancer in organ transplant recipients: effects of immunosuppressive medications on DNA repair. *Exp. Dermatol.* 21, 2–6 (2012).
12. Colegio, O. R. & Billingsley, E. M. Skin cancer in transplant recipients, out of the woods. *Scientific retreat of the ITSCC and SCOPE. Am. J. Transplant.* 11, 1584–1591 (2011).
13. Bustami, R. T. et al. Immunosuppression and the risk of post-transplant malignancy among cadaveric first kidney transplant recipients. *Am. J. Transplant.* 4, 87–93 (2004).
14. Vaithilingam, V.; Tuch, B.E. Islet transplantation and encapsulation: An update on recent developments. *Rev. Diabet. Stud.* **2011**, 8, 51–67.
15. Latres, E.; Finan, D.A.; Greenstein, J.L.; Kowalski, A.; Kieffer, T.J. Navigating Two Roads to Glucose Normalization in Diabetes: Automated Insulin Delivery Devices and Cell Therapy. *Cell Metab.* **2019**, 29, 545–563.
16. Abdelalim, E.M.; Bonnefond, A.; Bennaceur-Griscelli, A.; Froguel, P. Pluripotent stem cells as a potential tool for disease modelling and cell therapy in diabetes. *Stem Cell Rev. Rep.* **2014**, 10, 327–337.
17. Takahashi, K.; Tanabe, K.; Ohnuki, M.; Narita, M.; Ichisaka, T.; Tomoda, K.; Yamanaka, S. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell* **2007**, 131, 861–872.
18. Aharon Helman, Douglas A Melton. A Stem Cell Approach to Cure Type 1 Diabetes. *Cold Spring Harb Perspect Biol* . 2021 Jan 4;13(1):a035741.
19. Bushra Memon, Essam M Abdelalim. Stem Cell Therapy for Diabetes: Beta Cells versus Pancreatic Progenitors. *Cells* . 2020 Jan 23;9(2):283. doi: 10.3390/cells9020283.
20. Matsumoto, S. et al. Improving efficacy of clinical islet transplantation with iodixanol based islet purification, thymoglobulin induction and blockage of IL-1 β and TNF- α . *Cell Transplant.* 20, 1641–1647 (2011).
21. Yang L, Hu ZM, Jiang FX, Wang W. Stem cell therapy for insulin-dependent diabetes: Are we still on the road? *World J Stem Cells.* 2022;14(7):503–12.
22. NCT04786262. A phase 1/2 study to evaluate the safety, tolerability, and efficacy of VX-880 in subjects who have type 1 diabetes mellitus with impaired hypoglycemic awareness and severe hypoglycemia. Start date. Mar 29, 2021. Available at: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04786262>.

КАКИЕ ЭНДОКРИННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И СИНДРОМЫ МОЖНО МОДЕЛИРОВАТЬ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИПСК НА ДАННЫЙ МОМЕНТ

Автор: Шанина Анастасия Александровна

Введение. В 2006 году ученые К. Такахаши и С. Яманака разработали технологию получения индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (иПСК) из соматических клеток мыши путем репрограммирования и сделали возможной их направленную клеточную дифференцировку в специализированные клетки всех тканей организма. В 2007 году ими были получены индуцированные стволовые клетки человека. Отметим, что ткани и органы, полученные таким образом, обладают полной иммунологической совместимостью с тканями пациента. Существуют два основных направления практического применения технологий иПСК: регенеративная медицина и моделирование заболеваний человека [1]. Данное открытие дало новые перспективы для изучения молекулярно-генетических основ патогенеза многих заболеваний и появилась надежда на подбор персонализированной терапии. В отличие от общемирового уровня, в России работы по данному направлению ведутся лишь в нескольких лабораториях, одна из которых находится в ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ.

Использование индуцированных плюрипотентных стволовых клеток в эндокринологии. Сахарный диабет 1 типа является одним из наиболее частых хронических аутоиммунных заболеваний. Причиной состояния является повреждение β -клеток поджелудочной железы,

приводящее к абсолютной недостаточной выработке инсулина и изменению углеводного обмена. Регулярные инъекции дефицитного гормона не устраняют причину заболевания. Ещё один подход к лечению сахарного диабета 1 типа -трансплантация островков поджелудочной железы. Однако его применение ограничено из-за нехватки доноров, подбора качественного материала [2]. Концепция терапии, основанной на дифференцированных индуцированных плюрипотентных стволовых клетках, открывает большие перспективы в области лечения сахарного диабета 1 типа. За последние несколько лет были разработаны несколько эффективных протоколов, позволяющих направить специализацию иПСК человека в β -клетки, секретирующие инсулин, и даже начать клинические исследования [3–6].

В 2015 году в Бостонском Университете была разработана технология лечения недостаточности функции щитовидной железы при помощи индуцированных плюрипотентных стволовых клеток. Первые испытания прошли на мышах. У грызунов удалось добиться регенерации функциональной ткани щитовидной железы, т.е. получены фолликулы, способные улавливать йодиды и синтезировать тиреоидные гормоны. Следующим этапом исследования станет трансплантация клеток, полученных путем перепрограммирования собственных индуцированных плюрипотентных стволовых клеток, пациентам с гипотиреозом [7].

Паращитовидная железа отвечает за кальциево-фосфорный обмен и играет важную роль в минеральном и костном метаболизме. Nakatsuka R и соавт. разработали метод дифференцировки клеток паращитовидной железы из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток человека. Полученные дифференцированные клетки секретировали паратиреоидный гормон. Данное достижение применяется для лечения гипопаратиреоза [8,9].

Линия индуцированных плюрипотентных стволовых клеток, полученная из фибробластов кожи пациента с неонатальным тяжёлым первичным гиперпаратиреозом, является ценным ресурсом для моделирования гиперпаратиреоза, связанного с мутациями в гене кальций-чувствительного рецептора (CASR) [10].

Мутации в гене онкосупрессора-менина (MEN1) ассоциированы с аутосомно-доминантным заболеванием – синдромом множественных эндокринных неоплазий 1 типа (МЭН-1), основным проявлением которого служит возникновение объемных образований желез внутренней секреции (околощитовидные железы, гипофиз и поджелудочная железа). Отсутствие корреляции между генотипом и фенотипом при синдроме МЭН-1 требует проведения фундаментальных исследований для идентификации патогенетических механизмов синдрома на клеточном уровне. Использование иПСК с мутацией в гене MEN1 предполагает новый подход к изучению различных аспектов патогенеза синдрома МЭН-1 [11].

Группа исследователей под руководством Bennaceur-Griscelli A. сгенерировали линию индуцированных плюрипотентных стволовых клеток от пациента с синдромом наследственной множественной эндокринной неоплазии 2В с мутацией RET [12].

Развитие ожирения и связанных с ним метаболических нарушений является серьезной проблемой здравоохранения. Буроподобные адипоциты (brown-like adipocytes) является перспективной клеточной мишенью для предотвращения ожирения и сахарного диабета 2 типа. Обсуждался вариант получения индуцированных плюрипотентных стволовых клеток в качестве неограниченного источника буроподобных адипоцитов [13].

Дифференцировка индуцированных плюрипотентных стволовых клеток человека в нейроны гипоталамуса может быть использована для моделирования нейроэндокринных нарушений, таких как ожирение [14].

Были проведены некоторые исследования по оценке применения различных типов стволовых клеток, включая эмбриональные, индуцированные плюрипотентные и мезенхимальные, а также факторов их секреции для лечения остеопороза [15].

Использование ИПСК для генерации стероидогенных клеток на сегодняшний день находится в менее разработанной стадии в сравнении с другими источниками стволовых клеток, однако существующие исследования демонстрируют перспективность этого направления. В 2012 г., следуя многоступенчатому протоколу, Т. Sonoуама и соавт. получили стероид-продуцирующие клетки из фибробластов кожи человека, репрограммированных в ИПСК. Далее полученные ИПСК дифференцировали в клетки, которые секретируют кортизол [16].

Синдром Прадера-Вилли - это нарушение развития нервной системы, вызванное недостаточной экспрессией унаследованных от отца генов, расположенных в 15q11. Генерация дугообразных органоидов, полученных из ИПСК пациента, имеющего синдром Прадера-Вилли, представляют собой многообещающую экспериментальную модель для исследования особенностей, специфичных для ядра, и механизмов, связанных с заболеванием, на ранних этапах развития человека [17].

Заключение. Открытие индуцированных плюрипотентных стволовых клеток дают большие надежды на создание новых методов клеточной терапии и их внедрение в медицинскую практику. Модели, полученные из ИПСК человека, применяются для изучения патогенеза заболеваний человека.

В ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ в настоящее время в лаборатории клеточных технологий продолжаются исследования в области плюрипотентных стволовых клеток человека. На базе учреждения разрабатываются протоколы дифференцировки ИПСК в эндокринные гормонпродуцирующие клетки (бета-клетки поджелудочной железы, паратиреоидные клетки околощитовидных желез) для моделирования заболеваний пациентов *in vitro* и создания клеточных продуктов для персонализированной терапии сахарного диабета, множественных эндокринных неоплазий, первичного гиперпаратиреоза, гипопаратиреоза и других эндокринопатий.

Список литературы:

1. Некрасов Е. Д., Лебедева О. С., Честков И. В., Сюсина М. А., Федотова Е. Ю., Лагарькова М. А., Киселев С. Л., Гривенников И. А., Иллариошкин С. Н. Получение и характеристика индуцированных плюрипотентных стволовых клеток человека из фибробластов кожи пациентов с нейродегенеративными заболеваниями // Гены и клетки. 2011. №4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/poluchenie-i-harakteristika-indutsirovannyh-plyuripotentnyh-stvolovyh-kletok-cheloveka-iz-fibroblastov-kozhi-patsientov-s> (дата обращения: 27.02.2024).
2. Maciej P. Walczak, Анна М. Дрозд, Ewelina Stoczynska-Fidelus и др. Направленная дифференцировка ИПСК человека в клетки, продуцирующие инсулин, улучшается за счет индуцированной экспрессии факторов PDX1 и NKX6.1 в предшественниках ИПК. *J Transl Med* 14, 341 (2016). Журнал трансляционной медицины, номер статьи: 341 (2016) URL: <https://doi.org/10.1186/s12967-016-1097-0>
3. Pagliuca FW, Millman JR, Gürtler M, et al. Generation of functional human pancreatic β cells *in vitro*. *Cell*. 2014;159(2):428-439. URL: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.09.040>.
4. Rezania A, Bruin JE, Arora P, et al. Reversal of diabetes with insulin-producing cells derived *in vitro* from human pluripotent stem cells. *Nat Biotechnol*. 2014; 32(11) 1121-1133. URL: <https://doi.org/10.1038/nbt.3033>.
5. Rajaei B, Shamsara M, Amirabad LM, et al. Pancreatic Endoderm-Derived From Diabetic Patient-Specific Induced Pluripotent Stem Cell Generates Glucose-Responsive Insulin-Secreting Cells. *J Cell Physiol*. 2017;232(10):2616-2625. URL: <https://doi.org/10.1002/jcp.25459>.
6. Yabe D, Ambos A, Cariou B, et al. Efficacy of lixisenatide in patients with type 2 diabetes: A post hoc analysis of patients with diverse β -cell function in the GetGoal-M and GetGoal-S trials. *J Diabetes Complications*. 2016;30(7):1385-1392. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2016.05.018>.

7. Kurmann AA, Serra M, Hawkins F, Rankin SA, Mori M, Astapova I, Ullas S, Lin S, Bilodeau M, Rossant J, Jean JC, Ikonomou L, Deterding RR, Shannon JM, Zorn AM, Hollenberg AN, Kotton DN. Regeneration of Thyroid Function by Transplantation of Differentiated Pluripotent Stem Cells. 2015;17(5):527-42. doi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26593959/>
8. Nakatsuka R, Kato T, Zhang R, Uemura Y, Sasaki Y, Matsuoka Y, Shirouzu Y, Fujioka T, Yamashita H, Hattori F, Nozaki T, Ogata H, Hitomi H. The Induction of Parathyroid Cell Differentiation from Human Induced Pluripotent Stem Cells Promoted Via TGF- α /EGFR Signaling. Stem Cells Dev. 2023. 670-680. doi: [https://www.unboundmedicine.com/medline/citation/37639359/The_induction_of_parathyroid_cell_differentiation_from_human_induced_pluripotent_stem_cells_promoted_via_TGF- \$\alpha\$ /EGFR_signaling.](https://www.unboundmedicine.com/medline/citation/37639359/The_induction_of_parathyroid_cell_differentiation_from_human_induced_pluripotent_stem_cells_promoted_via_TGF-α/EGFR_signaling.)
9. Chen X, Sun J, Li X. Adipose derived stem cells to construct parathyroid organoid for hypoparathyroidism. 2021. doi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33618246/>
10. Панова А.В., Куликова К.С., Клементьева Н.В., Крылов И.Д., Снежко И.О., Тюльпаков А.Н., Киселев С.Л. Генерация индуцированной линии плюрипотентных стволовых клеток HPCASRi002-A от пациента с неонатальным тяжелым первичным гиперпаратиреозом, вызванным сложной гетерозиготной мутацией в гене CASR. Разрешение на стволовые клетки от 2021 июля; doi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34111698/>
11. Пылина С.В, Абилов З.В., Еремкина А.К., Мокрышева Н.Г. Создание ИПСК при герминальной мутации в гене *men1* для проведения фундаментальных исследований Сборник тезисов онлайн- конференции по минеральному обмену и патологии околощитовидных желез "Эндокальций". с. 59-60, 2022 URL: https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/all/EVENTS_2022/onlajn_konferenciya_endokalcij_22.10.2022/theses/65.pdf
12. Bennaceur-Griscelli A, Hadoux J, Féraud O, Opolon P, Divers D, Gobbo E, Schlumberger M, Griscelli F, Turhan AG. Generation of an induced pluripotent stem cell line from a patient with hereditary multiple endocrine neoplasia 2B (MEN2B) syndrome with "highest risk" RET mutation. Stem Cell Res. 2017 doi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28925363/>
13. Yao X, Dani V, Dani C. Human Pluripotent Stem Cells: A Relevant Model to Identify Pathways Governing Thermogenic Adipocyte Generation. Front Endocrinol (Lausanne). 2020 doi: <https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2019.00932/full>
14. de Souza Santos R, Gross AR, Sareen D. Hypothalamus and neuroendocrine diseases: The use of human-induced pluripotent stem cells for disease modeling. Handb Clin Neurol. 2021; 337-350. doi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34238469/>
15. Babak Arjmand, Masoumeh Sarvari, Sepideh Alavi-Moghadam, Moloud Payab, Parisa Goodarz, Kambiz Gilany, Neda Mehrdad, Bagher Larijani. Prospect of Stem Cell Therapy and Regenerative Medicine in Osteoporosis. Endocrinol. 2020 Translational Endocrinology. doi: <https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2020.00430/full>
16. Глазова О.В., Воронцова М.В., Шевкова Л.В., Сакр Н., Онянов Н.А., Казиахмедова С.А., Волчков П.Ю. Генная и клеточная терапия функциональных патологий надпочечников: достижения и перспективы // Проблемы эндокринологии. —2021. — Т.67. — №6. — С. 80-89. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12818>
17. Soeda S, Saito R, Fujita N, Fukuta K, Taniura H. Neuronal differentiation defects in induced pluripotent stem cells derived from a Prader-Willi syndrome patient. Neurosci Lett. 2019. doi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30902571/>

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕТОДИКИ РЕДАКТИРОВАНИЯ ГЕНОМА CRISPR/CAS9 ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МОНОГЕННЫХ ЭНДОКРИННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ. ОСНОВНЫЕ ПРЕПЯТСТВИЯ ДЛЯ ВНЕДРЕНИЯ В КЛИНИЧЕСКУЮ ПРАКТИКУ.

Автор: Бондаренко Аксения Сергеевна

Редактирование генома представляет собой методику, которая позволяет изменять ДНК путем инсерций, делеций или замены оснований в тергетных участках. На данный момент широко

распространены подходы, базирующиеся на использовании сайт-специфичных нуклеаз, таких как нуклеазы с доменами "цинковых пальцев" (ZFN), нуклеазы с доменами аналогов активации транскрипции (TALE-ассоциированные нуклеазы) и CRISPR/Cas9. В основе описанных методов лежит использование ферментов, способных создавать двуцепочечные разрывы в определенных локусах ДНК – программируемых нуклеаз. В отличие от ZFNs и TALENs, которые используют белки для нацеливания на определенные участки нити ДНК, технология CRISPR направляет Cas-белки в определенно место в геноме путем изменения базовой последовательности небольшого сегмента направляющей РНК (sgRNA), что увеличивает эффективность редактирования генов, расширяет применимость технологии и определяет приоритетность данного подхода [1, 2, 3].

В области медицины методы редактирования генома предоставляют значительные возможности для изучения функций генов, механизмов патогенеза различных заболеваний и разработки инновационных методов лечения наследственных, онкологических и инфекционных заболеваний [4].

В данном обзоре мы рассмотрим применение методики редактирования генома CRISPR/Cas9 для лечения моногенных эндокринных заболеваний, а также основные препятствия, с которыми сталкивается её внедрение в клиническую практику.

Один из подходов к использованию методики CRISPR/Cas9 — это создание моделей моногенных заболеваний для исследования новых методов лечения. Например, Yasuhiro Naiki и соавт. в 2022 г. опубликовали работу, в которой с использованием системы CRISPR/Cas9 воспроизвели картину врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН) у мышей (путем инактивации гена *Cyp11b1*) и в последующем ввели аденоассоциированные векторы, содержащие *Cyp11b1*, в надпочечники нокаутированных мышей. В результате эксперимента соотношение 11-дезоксикортикостерон/кортикостерон в сыворотке крови значительно снизилось через 4 недели после инъекции, эффект сохранялся до 12 месяцев [5].

Другим подходом является использование технологии непосредственно с целью исправления мутаций, приводящих к развитию заболеваний.

Так, в 2023 г. Shuangyu Ma и соавт. показали эффективность использования методики CRISPR/Cas9 для лечения неонатального сахарного диабета путем направленного воздействия на точечную мутацию в стартовом кодоне гена инсулина ($INS:c.3G > A$) в клетках пациентов, полученных из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (иПСК). В 3 из 61 колонии иПСК была сформирована необходимая последовательность гена. Модифицированные иПСК были стимулированы к дифференцировке в панкреатические эндокринные клетки, которые производили инсулин на уровне, сравнимом с контрольными клетками дикого типа, и способны были поддерживать нормальный уровень глюкозы крови после пересадки в модель мыши с иммунодефицитом и сахарным диабетом [6].

В исследовании M. Goodwin и соавт. была продемонстрирована эффективность применения данной технологии в лечении ИРЕХ-синдрома. Исследователям удалось таргетно отредактировать ген FOXP3 в гемопоэтических стволовых и прогениторных клетках (ГСПК) и в двух основных типах клеток, экспрессирующих FOXP3: регуляторных и эффекторных Т-лимфоцитах. Модифицированные ГСПК не экспрессировали белок FOXP3, но сохраняли потенциал к дифференцировке. Регуляторные Т-лимфоциты, подвергнутые модификации приобрели способность к постоянной экспрессии FOXP3, что необходимо для регуляции функции эффекторных Т-лимфоцитов, в то время как эффекторные Т-лимфоциты получили возможность временно экспрессировать FOXP3 после активации, что позволило им сохранить нормальный пролиферативный потенциал и способность к продукции цитокинов. Хотя уровень экспрессии FOXP3 в модифицированных регуляторных Т-лимфоцитах был несколько ниже, чем в клетках здоровых доноров, этого было достаточно для восстановления их адекватной супрессивной активности [7].

Методика CRISPR/Cas9 безусловно представляет собой мощный инструмент для геномного редактирования, обладающий рядом преимуществ, таких как высокая специфичность, эффективность и простота использования. Однако при применении этой технологии возникает несколько ограничений и возможных нежелательных явлений, которые требуют дополнительного внимания и исследований [1, 2, 3].

Первым и одним из основных недостатков CRISPR/Cas9 является нецелевое редактирование генома, при котором происходит внесение изменений не только в целевые участки, но и в схожие, но нецелевые участки ДНК. Это может привести к появлению новых мутаций, которые могут повлиять на функционирование других генов или даже спровоцировать развитие других болезней.

Вторым ограничением является возможность нарушения функции редактируемых генов из-за некорректного соединения ДНК-концов (NHEJ) или соединения, опосредованного микрогомологией (MMEJ). Это может привести к нежелательным последствиям и ухудшить результаты генетического редактирования.

Третьим ограничением является ограниченная эффективность редактирования некоторых участков генома, особенно тех, которые сложны для редактирования или требуют высоких доз CRISPR/Cas9. Это может усложнять достижение желаемых результатов и увеличивать сложность проведения экспериментов.

Кроме того, ограничение по длине последовательности также является проблемой, поскольку более длинные участки могут быть труднее распознаны и отредактированы. Это может затруднить работу с определенными генетическими мутациями или участками генома.

Сложность доставки CRISPR/Cas9 в клетки и ткани также является серьезным ограничением, особенно при применении этой технологии в медицинских целях. Это связано с необходимостью разработки эффективных методов доставки, которые бы обеспечивали достаточное проникновение генетического материала в целевые клетки.

Наконец, этические вопросы, связанные с применением CRISPR/Cas9 для редактирования генома человека, вызывают серьезные дебаты в обществе. Вопросы безопасности и потенциального злоупотребления этой технологией требуют обязательного учета при ее применении.

В целом, несмотря на эти ограничения, методика CRISPR/Cas9 остается одним из наиболее перспективных инструментов для геномного редактирования, но для полного раскрытия ее потенциала необходимо продолжать исследования и разработки.

Список литературы:

1. Гребенщикова Е.Г., Андреюк Д.С., Волчков П.Ю., Воронцова М.В., Гинтер Е.К., Ижевская В.Л., Лагунин А.А., Поляков А.В., Попова О.В., Смирнихина С.А., Тищенко П.Д., Трофимов Д.Ю., Куцев С.И. Редактирование генома эмбрионов человека: междисциплинарный подход // Вестник Российской академии медицинских наук. - 2021. - Т. 76. - №1. - С. 86-92. <https://doi.org/10.15690/vramn1269>
2. Manghwar, H., Lindsey, K., Zhang, X., & Jin, S. (2019). CRISPR/Cas System: Recent Advances and Future Prospects for Genome Editing. *Trends in plant science*, 24(12), 1102–1125. <https://doi.org/10.1016/j.tplants.2019.09.006>
3. Li, T., Yang, Y., Qi, H. et al. CRISPR/Cas9 therapeutics: progress and prospects. *Sig Transduct Target Ther* 8, 36 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01309-7>
4. Frontino, G., Stancampiano, M. R., & Aiuti, A. (2023). Potentialities of Gene Therapy in Pediatric Endocrinology. *Hormone research in paediatrics*, 96(6), 646–657. <https://doi.org/10.1159/000520965>
5. Naiki, Y., Miyado, M., Shindo, M., Horikawa, R., Hasegawa, Y., Katsumata, N., Takada, S., Akutsu, H., Onodera, M., & Fukami, M. (2022). Adeno-Associated Virus-Mediated Gene Therapy for Patients' Fibroblasts, Induced Pluripotent Stem Cells, and a Mouse Model of Congenital Adrenal Hyperplasia. *Human gene therapy*, 33(15-16), 801–809. <https://doi.org/10.1089/hum.2022.005>
6. Ma, S., Viola, R., Sui, L., Cherubini, V., Barbetti, F., & Egli, D. (2018). β Cell Replacement after Gene Editing of a Neonatal Diabetes-Causing Mutation at the Insulin Locus. *Stem cell reports*, 11(6), 1407–1415. <https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2018.11.006>
7. Goodwin, M., Lee, E., Lakshmanan, U., Shipp, S., Froessler, L., Barzaghi, F., Passerini, L., Narula, M., Sheikali, A., Lee, C. M., Bao, G., Bauer, C. S., Miller, H. K., Garcia-Lloret, M., Butte, M. J., Bertaina, A., Shah, A., Pavel-Dinu, M., Hendel, A., Porteus, M., Bacchetta, R. (2020). CRISPR-based gene editing enables FOXP3 gene repair in IPEX patient cells. *Science advances*, 6(19), eaaz0571. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aaz0571>
8. <https://doi.org/10.15690/vramn1269>
9. CRISPR/Cas System: Recent Advances and Future Prospects for Genome Editing (cell.com)
10. <https://www.nature.com/articles/s41392-023-01309-7>
11. <https://cyberleninka.ru/article/n/redaktirovanie-genoma-cheloveka/viewer>
12. CRISPR/Cas System: Recent Advances and Future Prospects for Genome Editing (cell.com)

ГЕНОМНЫЙ ИМПРИТИНГ В РАЗВИТИИ ЭНДОКРИННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Автор: Шадрина Анна Владимировна

Введение. Геномный импринтинг – это менделевская форма эпигенетического наследования, при котором у человека происходит экспрессия только одной копии генов, полученных от матери или от отца, в то время как экспрессия другой копии генов подавляется. Патология импринтированных генов может привести к изменению их регуляции ("эпигенетическая мутация") и дозирования, а в редких случаях к изменению их геномной последовательности ("генетическая мутация").

По данным литературы, в настоящий момент насчитывается более 150 генов-кандидатов, подвергающихся процессу импринтинга. Установлено, что импринтированные гены могут функционировать как ключевые регуляторы развития эндокринной системы. Они принимают участие в регуляции процессов роста и развития гипофиза, щитовидной и поджелудочной желез, в метаболизме глюкозы, липидов, белков, а также в поддержании гомеостаза кальция и фосфора.

Нарушения в дозировании генов, эпигенетической регуляции и геномных последовательностях импринтированных генов могут привести к потере их функции и вызвать у человека патологические состояния, называемые «расстройствами импринтинга».

Материалы и методы. При помощи поисковых систем PubMed и Google Scholar проведен литературный обзор научных трудов за последние 20 лет. Для данного научного обзора

использовались статьи, содержащие доказательную, молекулярно-генетическую и клиническую базу по вопросам, касающихся основ геномного импринтинга.

Цель работы: обобщить имеющиеся литературные данные о роли геномного импринтинга в развитии эндокринных заболеваний.

Основная часть. В настоящее время углубились знания об основах молекулярных механизмов нарушений геномного импринтинга. По данным литературы в настоящий момент выделяют четыре основных механизма нарушения геномного импринтинга:

- 1) **Однородительская дисомия (ОРД)** - ошибочное происхождение двух гомологичных хромосом от одного родителя (материнского или отцовского происхождения), в результате которого зародыш или организм приобретает псевдонормальный кариотип;
- 2) **Хромосомные перестройки (делеции, дупликаци, транслокации)**, в результате которых происходит потеря гена и, как следствие, потеря экспрессии импринтированного гена в случае делеции или транслокации, либо к сверхэкспрессии за счет дупликации импринтированного хромосомного материала;
- 3) **Аберрантное метилирование (эпимутация)**, возникающее в результате структурных нарушений ферментов ДНК-метилтрансфераз, определяющих изменение их функциональной активности, а также изменение уровня их экспрессии.
- 4) **Геномные мутации в импринтированных генах**, в результате которых происходит несбалансированная экспрессия импринтированных генов, однако фенотипический результат зависит от родительского аллеля, на который повлияла мутация.

Учитывая разнообразие заболеваний человека, связанных с нарушением геномного импринтинга, проанализировано и выделено несколько состояний, механизмы развития которых играют непосредственную роль в развитии эндокринных нарушений:

Заболевание/ синдром	Механизм развития	Основные эндокринные нарушения
Синдром Прадера-Вилли	70% - делеция 15q11-q13, 25 % - материнская дисомия 15 хромосомы, 5% дефекты в центре импринтинга, контролирующем активность генов в области хромосомы	Ожирение, низкий рост, гипогонадизм, вторичный гипокортицизм, вторичный гипотиреоз
Синдром Сильвера-Рассела	10% - материнская непарная дисомия 7 хромосомы; 40% - дупликации 7 хромосомы, 5% - материнская дупликация хромосомы 11p15; 40-60% - гипометилирование теломерного центра импринтинга 11p15	Пре- и постнатальная задержка роста, преждевременное половое развитие
Синдром Беквита-Видемана	15% - отцовская непарная дисомия 11 хромосомы; 5% - потеря импринтинга <i>IGF2</i> (гиперметилирование области теломерного центра импринтинга); 10% - мутации в <i>SKN1C</i> в области центромерного центра импринтинга; 50% - гипометилирование области центромерного центра импринтинга; 15% - механизмы остаются неизвестными	Транзиторная гипогликемия (неонатальная), макросомия
Транзиторный неонатальный сахарный диабет	70% - аномалии участка хромосомы 6q24 (ОРД отцовского происхождения), содержащего импринтированные гены <i>PLAGL1</i> и <i>HUMAI</i>	Гипергликемия, глюкозурия, эксикоз, отсутствие/слабовыраженный кетоз, ЗВУР
Врожденный гиперинсулинизм (фокальная форма)	Изменение экспрессии импринтинговых генов в регионе 11p15.5: снижение экспрессии генов <i>H19</i> и <i>P57KIP2</i> , увеличение экспрессии гена <i>IGF2</i>	Тяжелые гипогликемические состояния с манифестацией в неонатальном периоде

<i>Псевдогипопаратиреоз 1a, 1b, 1c типов</i>	Делеции материнской линии участка хромосомы 20q13, приводящие к aberrантному метилированию, изолированные эпимутации гена <i>GNAS</i> , материнская и отцовская гетерозиготная потеря функции, мутации в кодирующей последовательности <i>GNAS</i>	Резистентность к ПТГ и другим гормонам; наследственная остеодистрофия Олбрайта
<i>Гонадотропи независимое преждевременное половое развитие</i>	Точечные мутации 15q11.2 (ген <i>МКРН3</i>)	Преждевременное половое развитие
<i>Синдром Темпла</i>	ОРД 14 хромосомы материнского происхождения, делеции 14 хромосомы отцовского происхождения и нарушения метилирования генов 14q32.	Преждевременное половое развитие

Заключение. В последние годы благодаря развитию новых технологий эпигеномного профилирования в масштабе генома и каталогизации известных импринтированных генов повысилась возможность более точного понимания этиологии этих сложных заболеваний. Понимание механизмов импринтинга и его роли в развитии эндокринных заболеваний имеет решающее значение для разработки новых персонализированных методов диагностики и лечения.

Список литературы:

1. Nazarenko S.A. Genomic imprinting and its role in ethiology of human hereditary diseases. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2004;3(3):8-17. (In Russ.) <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2004-3-8-17>
2. C Polychronakos, A Kukuvtis, Parental genomic imprinting in endocrinopathies, *European Journal of Endocrinology*, Volume 147, Issue 5, Nov 2002, Pages 561–569, <https://doi.org/10.1530/eje.0.1470561>
3. Butler, M.G. Genomic imprinting disorders in humans: a mini-review. *J Assist Reprod Genet* **26**, 477–486 (2009). <https://doi.org/10.1007/s10815-009-9353-3>
4. Butler MG. Genomic imprinting disorders in humans: a mini-review. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2009 Sep-Oct;26(9-10):477-486. DOI: 10.1007/s10815-009-9353-3. PMID: 19844787; PMCID: PMC2788689.
5. Marika Charalambous, Arturo Hernandez, Genomic imprinting of the type 3 thyroid hormone deiodinase gene: Regulation and developmental implications, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*, Volume 1830, Issue 7, 2013, Pages 3946-3955, ISSN 0304-4165, <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2012.03.015>.
6. Dattani MT and Martinez-Barbera J-P (2011) The future of genomic endocrinology. *Front. Endocrin.* **2**:11. doi: 10.3389/fendo.2011.00011
7. Sharvari Deshpande, Sweta Nair, N.H. Balasinor, Chapter 2 - Genomic imprinting, Editor(s): Trygve Tollefsbol, In *Translational Epigenetics, Epigenetics and Reproductive Health*, Academic Press, Volume 21, 2021, Pages 27-46, ISSN 25425358, ISBN 9780128197530, <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-819753-0.00002-7>.
8. Mitchell, B.D., Pollin, T.I. Genomic imprinting in diabetes. *Genome Med* **2**, 55 (2010). <https://doi.org/10.1186/gm176>
9. Bogova E.A., Volevodz N.N. Prader-Willi syndrome: new possibilities for its treatment in the children. *Problems of Endocrinology*. 2013;59(4):33-40. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl201359433-40>
10. Меликян М.А. Врожденный гиперинсулинизм // Пробл. эндокр.. 2010. №6. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vrozhdennyu-giperinsulinizm> (дата обращения: 25.02.2024).
11. Eggermann T, Perez de Nanclares G, Maher ER, Temple IK, Tümer Z, Monk D, Mackay DJ, Grønskov K, Riccio A, Linglart A, Netchine I. Imprinting disorders: a group of congenital disorders with overlapping patterns of molecular changes affecting imprinted loci. *Clin Epigenetics*. 2015 Nov

14;7:123. doi: 10.1186/s13148-015-0143-8. Erratum in: Clin Epigenetics. 2016;8:27. PMID: 26583054; PMCID: PMC4650860.

12. Chao, Y., Qin, Y., Zou, X. et al. Promising therapeutic aspects in human genetic imprinting disorders. Clin Epigenet 14, 146 (2022). <https://doi.org/10.1186/s13148-022-01369-6>

МЕТАБОЛИЗМ ВИТАМИНА D ПРИ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Автор: Багирова Ханум Вугаровна

Введение.

Лимфопролиферативные заболевания (ЛПЗ) — это гетерогенная группа опухолевых заболеваний, характеризующихся неконтролируемой продукцией лимфоцитов, моноклональным лимфоцитозом, лимфаденопатией и инфильтрацией костного мозга. Описано несколько генетических мутаций, вызывающих ЛПД, которые могут быть ятрогенными или приобретенными [1].

В последние годы был опубликован целый ряд исследований и работ, посвященных влиянию витамина D на состояние костной и сердечно-сосудистой систем, а также его роли в развитии аутоиммунных процессов, опухолей и участии в иммунологических реакциях. Исследователями было обнаружено, что 1 α -гидроксилаза, катализирующая процесс превращения витамина D в почках, также вырабатывается другими органами и тканями организма, например, в клетках иммунной системы, кожи и др. Способность активировать гены в самых разных клетках лежит в основе многосторонности физиологического действия витамина D [2].

В данном обзоре рассматривается патофизиология регуляции метаболизма витамина D, которая встречается у некоторых пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями. Описаны механизмы и регуляция ферментов, участвующих в активации витамина D, которые присутствуют в воспалительных клетках. Наконец, проводится анализ клинических аспектов нарушения гомеостаза кальция, включая обсуждение лечения гиперкальциемии у пациентов с эндогенной интоксикацией витамином D.

Синтез 1,25-дигидроксивитамина D.

Для многих лимфопролиферативных заболеваний характерна избыточная продукция 1,25-дигидроксивитамина D. Именно этот механизм является причиной гиперкальциемии в подавляющем большинстве случаев лимфомы Ходжкина и неходжкинских лимфом [3].

1 α -гидроксилаза (CYP27B1) - фермент, отвечающий за превращение 25-гидроксивитамина D (кальцидиола) в физиологически активную форму 1,25-дигидроксивитамин D (кальцитриол). В нормальном состоянии это происходит в основном в перитубулярных капиллярных эндотелиальных клетках почек [4]. Активность этого фермента в норме жестко регулируется паратиреоидным гормоном (ПТГ). В физиологических условиях повышенный уровень 1,25-дигидроксивитамина D в сыворотке крови обеспечивает отрицательную обратную связь с околощитовидными железами. Это приводит к снижению секреции паратгормона и, следовательно, к снижению продукции 1 α -гидроксилазы с последующим снижением уровня 1,25-дигидроксивитамина D и сывороточного кальция [5]. И наоборот, повышенный уровень ПТГ индуцирует 1 α -гидроксилазу. 1,25-дигидроксивитамин D действует через свой рецептор, увеличивая экспрессию кальциевых каналов, а также белка-переносчика кальция, кальбиндина, в кишечнике и почках [5]. Кроме того, он усиливает резорбцию костной ткани и высвобождение кальция. Вышеописанные механизмы способствуют развитию гиперкальциемии. Помимо регуляции через ПТГ, 1,25-дигидроксивитамин D регулирует собственный синтез путем ингибирования 1 α -гидроксилазы в почках и увеличения экспрессии гена, кодирующего 24 α -гидроксилазу, которая отвечает за превращение 25-

гидроксивитамина D в неактивный метаболит, 24,25-дигидроксивитамин D, а также 1,25-дигидроксивитамина D в 1,24,25-тригидроксивитамин D [4,5].

Есть основания полагать, что механизм обусловлен действием макрофагов и/или самих злокачественных лимфоцитов, действующих независимо от физиологической жесткой регуляции организма. В случае гиперкальциемии при злокачественной опухоли, опосредованной выработкой 1,25-дигидроксивитамина D, считается, что злокачественные лимфоциты и/или окружающие макрофаги непосредственно осуществляют это превращение посредством избыточной экспрессии 1α -гидроксилазы. Хотя роль в выработке 1,25-дигидроксивитамина D отводится злокачественным лимфоцитам, надежных доказательств этого не существует, кроме наблюдений за производством лимфомы и плазматических клеток *in vitro* [6]. В одном случае активность 1α -гидроксилазы была выявлена непосредственно в макрофагах окружающих тканей, но не в самих злокачественных лимфоцитах, что свидетельствует об индуцированной лимфоцитами экспрессии 1α -гидроксилазы в этих тканях; это в точности повторяет механизм, наблюдаемый при гранулематозных заболеваниях, таких как саркоидоз [7,8]. Определение точного клеточного источника эктопически вырабатываемого 1,25-дигидроксивитамина D требует дальнейших исследований. Повышение уровня 1,25-дигидроксивитамина D в сыворотке крови способствует развитию гиперкальциемии через нормальные физиологические механизмы, в первую очередь за счет повышенной абсорбции кальция в кишечнике в совокупности с повышенной костной резорбцией [9]. Однако, в отличие от нормальных физиологических условий, экспрессия 1α -гидроксилазы при злокачественных новообразованиях не реагирует на нормальный контроль отрицательной обратной связи.

Лечение.

Гиперкальциемия, связанная с лимфопролиферативными заболеваниями, является предиктором неблагоприятного прогноза, а общие стратегии лечения гиперкальциемии выступают лишь в качестве дополнительной линии терапии [10,11]. Предпочтительной является терапия глюкокортикостероидами. Минимально эффективная или оптимальная доза глюкокортикоидов неизвестна. Рекомендуется инициировать лечение гидрокортизоном 200-300 мг/сут в течение 3-5 дней, а затем преднизолоном 10-20 мг/сут в течение 7 дней или преднизолоном 40-60 мг/сут в течение 10 дней. Начало ответа на терапию обычно наступает через 2 дня, но полный гипокальциемический эффект наблюдается только через 7-10 дней [12]. Кортикостероиды обладают специфическим действием, которое улучшает опосредованную 1,25-дигидроксивитамин D гиперкальциемию независимо от его опухолевых цитотоксических эффектов [3]. Глюкокортикоиды снижают абсорбцию кальция из желудочно-кишечного тракта, уменьшая дуоденальную экспрессию активного транспортера ионов кальция (TRPV6) и кальбиндина [13]. Они также увеличивают экскрецию кальция с мочой и непосредственно ингибируют активность 1α -гидроксилазы [14]. Кетоконазол, ингибитор изофермента цитохрома P450, также снижает выработку кальцитриола. Его применение может быть ограничено из-за гепатотоксичности.

Заключение.

Выявление гиперкальциемии злокачественного характера, обусловленной повышением уровня 1,25-дигидроксивитамина D, имеет важное клиническое значение у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, поскольку является плохим прогностическим показателем и часто не поддается традиционным методам лечения гиперкальциемии.

Ключевые слова на английском языке: vitamin D metabolism, lymphogranulomatosis, lymphoproliferative diseases, hypercalcemia, lymphoma.

Список литературы:

1. Chen C, Gu YD, Geskin LJ. A Review of Primary Cutaneous CD30⁺ Lymphoproliferative Disorders. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2019 Feb;33(1):121-134.

2. Tavera-Mendoza L.E., White J.H. Cell defenses and the sunshine vitamin // Scientific American. – 2007. – Vol. 297. No5. – P.62-65, 68-70, 72.
3. Seymour J, Gagel R. Calcitriol: the major humoral mediator of hypercalcemia in Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphomas. Blood. 1993;82(5):1383–94.
4. Kumar R, Tebben PJ, Thompson JR. Vitamin D and the kidney. Arch Biochem Biophys. 2012;523(1):77–86.
5. Lambers TT, Bindels RJM, Hoenderop JGJ. Coordinated control of renal Ca²⁺ handling. Kidney Int. 2006;69(4):650–4.) (Kumar R, Tebben PJ, Thompson JR. Vitamin D and the kidney. Arch Biochem Biophys. 2012;523(1):77–86.
6. Donovan PJ, Sundac L, Pretorius CJ, D'Emden MC, McLeod DSA. Calcitriol-mediated hypercalcemia: causes and course in 101 patients. J Clin Endocrinol Metabol. 2013;98(10):4023–9.
7. Hewison M, Kantorovich V, Liker HR, Van Herle AJ, Cohan P, Zehnder D, et al. Vitamin D-mediated hypercalcemia in lymphoma: evidence for hormone production by tumor-adjacent macrophages. J Bone Miner Res. 2003;18(3):579–82.
8. Fuss M, Pepersack T, Gillet C, Karmali R, Corvilain J. Calcium and vitamin D metabolism in granulomatous diseases. 1992;11(1):28–36.
9. Shivnani S, Shelton J, Richardson J, Maalouf N. Hypercalcemia of malignancy with simultaneous elevation in serum parathyroid hormone—related peptide and 1,25-dihydroxyvitamin D in a patient with metastatic renal cell carcinoma. Endocr Pract. 2009;15(3):234–9.
10. Grill V. Hypercalcemia of malignancy. Rev Endocr Metab Disord. 2000;1(4):253–63.
11. Chukir T, Liu Y, Hoffman K, Bilezikian JP, Farooki A. Calcitriol elevation is associated with a higher risk of refractory hypercalcemia of malignancy in solid tumors. J Clin Endocrinol Metabol. 2020;105(4):e1115–e23.
12. Asonitis N, Angelousi A, Zafeiris C, Lambrou GI, Dontas I, Kassi E. Diagnosis, pathophysiology and management of hypercalcemia in malignancy: a review of the literature. Horm Metab Res. 2019;51(12):770–8.
13. Huybers S, Naber THJ, Bindels RJ, Hoenderop JG. Prednisolone-induced Ca²⁺ malabsorption is caused by diminished expression of the epithelial Ca²⁺ channel TRPV6. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2007;292(1):G92.
14. Suzuki Y, Ichikawa Y, Saito E, Homma M. Importance of increased urinary calcium excretion in the development of secondary hyperparathyroidism of patients under glucocorticoid therapy. Metabolism. 1983;32(2):151–6.
- 15.

ЭНДОКРИННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК ИММУННОГО ОТВЕТА: МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ

Автор: Асанова Аурика Арсеновна

Введение:

Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа (ИКИО) являются революционным методом лечения онкологических заболеваний и представляют собой моноклональные антитела, повышающие эффективность иммунной системы в разрушении опухолевых клеток. По состоянию на 2021 год FDA и EMA одобрено 7 препаратов: ингибитор CTLA-4 – ипилимумаб; ингибиторы PD-1 – ниволумаб, пембролизумаб и цемиплимаб; ингибиторы PD-L1 – атезолизумаб, авелумаб и дурвалумаб [1]. Однако вызванное ими изменение регуляции иммунной системы чревато неблагоприятным эффектом в виде аутоагрессии иммунитета практически во всех системах органов. По этой причине использование ИКИО сопряжено с рядом иммуноопосредованных нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта, легких, печени, кожи, а также эндокринной системы.

Молекулярный механизм аутоиммунных эндокринопатий вследствие применения ИКИО:

В настоящее время две наиболее часто прицеленные иммунные контрольные точки – это цитотоксический Т-лимфоцит-ассоциированный антиген 4 (CTLA-4) и белок программируемой гибели клеток 1 (PD-1). Они являются важными медиаторами функции Т-клеток: CTLA-4 всегда экспрессирован на регуляторных Т-лимфоцитах; экспрессия же его на цитотоксических Т-лимфоцитах повышается только в случае активации последних, что особенно важно при развитии рака [2]. CTLA-4 конкурирует с CD-28 за связывание с CD-80 или CD-86 на антигенпрезентирующих клетках, ингибируя тем самым иммунную активацию. Соответственно, блокирование данного механизма срывает иммунологическую толерантность.

PD-1 — мембранный белок надсемейства иммуноглобулинов, который участвует в клеточной дифференцировке иммунных клеток. Он имеет два лиганда – PD-L1 и PD-L2. PD-1 также играет важную роль в отрицательной регуляции иммунной системы, предотвращая активацию Т-лимфоцитов и повышая ауто толерантность [3]. PD-L1 экспрессируется на поверхностях различных типов клеток, включая как эндокринные, так и опухолевые. У значительной части больных раком моноклональные антитела, блокирующие CTLA-4, PD-1 и PD-L1, оказывают длительное противоопухолевое действие [4]. Однако, в связи с тем, что данные белки присутствуют и в здоровых тканях, обеспечивая иммунотолерантность, блокирование их функций сопряжено с иницированием аутоиммунных атак. К числу таких эндокринопатий относятся гипофизит, тиреоидная патология, надпочечниковая недостаточность и сахарный диабет [5].

Заболевания щитовидной железы проявляются тиреоидитом. Дисфункция регуляторных Т-клеток вследствие блокирования оси CTLA-4 инициирует активацию цитотоксических Т-лимфоцитов, что было продемонстрировано в исследовании на мышах с экспериментальным аутоиммунным тиреоидитом [6]. Также блокада путей PD-1/PD-L1 приводит к образованию аутоантител: согласно исследованию KEYNOTE-001, в котором изучалась безопасность пембролизумаба, 80% пациентов с дисфункцией щитовидной железы имели активные аутоантитела [7]. Предполагается, что блокада оси PD-1 вызывает дисфункцию щитовидной железы также за счет прямого связывания моноклональных антител с клетками самой щитовидной железы, что тоже приводит к тиреоидиту [8].

Частота встречаемости гипофизита у пациентов, получавших ипилимумаб в первоначальных клинических исследованиях, составляла до 17% по сравнению с <1% при терапии ингибиторами PD-1 [9]. Белок CTLA-4 был идентифицирован в ткани гипофиза здоровых мышей. Инфильтрирующие гипофиз Т-клетки, активированные ингибированием CTLA-4, пролиферируют и секретируют воспалительные цитокины и усугубляют иммунный ответ [10]. Кроме того, активация комплемента из-за присутствия белка CTLA-4 в ткани гипофиза может привести к реакции гиперчувствительности смешанного типа 2/4 [11]. Следует отметить, что нежелательная реакция в виде надпочечниковой недостаточности (НН) в большинстве случаев является вторичной; первичная НН в исходе адrenalита является редким эндокринным осложнением (зарегистрировано лишь несколько случаев).

Инсулин-зависимый сахарный диабет описан только при применении антител к PD-1/PD-L1. Экспериментально продемонстрировано, что островковые клетки поджелудочной железы экспрессируют PD-L1, и взаимодействие CD-80 с PD-1/PD-L1 может обеспечивать иммуноингибирующий эффект против аутоагрессивных Т-клеток [12]. Нарушение этого взаимодействия приводит к подавлению ингибирующих сигналов от цитотоксических Т-клеток и, следовательно, к аутоиммунному разрушению островковых клеток.

Другие, более редкие виды эндокринных нежелательных явлений, такие как первичная надпочечниковая недостаточность и гипопаратиреоз, также представляют собой интерес и требуют дальнейших исследований.

Заключение:

Применение ингибиторов контрольных точек иммунного ответа ассоциировано с серией нежелательных явлений, вызванных нарушением регуляции иммунной системы, что лежит в основе механизма их действия. Осведомленность и раннее выявление аутоиммунных эндокринопатий имеют решающее значение для предотвращения заболеваемости и смертности, связанных с более тяжелыми формами нежелательных явлений.

Поиск и критерии отбора литературных источников:

При подготовке литературного обзора были использованы базы данных Национальной медицинской библиотеки США (PubMed (MEDLINE)), научной электронной библиотеки eLIBRARY.RU.

Ключевые слова на английском языке: immune checkpoint inhibitors, immune-related adverse events, endocrine disease, hypophysitis, diabetes, thyroid dysfunction

Список литературы:

1. Endocrine-related adverse conditions in patients receiving immune checkpoint inhibition: an ESE clinical practice guideline, 2022
2. Walunas TL, Lenschow DJ, Bakker CY, et al. 1994. CTLA-4 can function as a negative regulator of T cell activation. *Immunity* 1(5):405–13, 1994
3. Entrez Gene: PDCD1 programmed cell death
4. Ribas A, Wolchok JD. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade. *Science*, 2018
5. Immunotoxicity from checkpoint inhibitor therapy: clinical features and underlying mechanisms, 2020
6. Naturally-existing CD4(+)CD25(+)Foxp3(+) regulatory T cells are required for tolerance to experimental autoimmune thyroiditis induced by either exogenous or endogenous autoantigen, 2009
7. Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Progressive Locally Advanced or Metastatic Carcinoma, Melanoma, or Non-small Cell Lung Carcinoma (P07990/MK-3475-001/KEYNOTE-001), 2019
8. Yamauchi I, Sakane Y, Fukuda Y, Fujii T, Taura D, Hirata M et al. Clinical features of nivolumab-induced thyroiditis: a case series study. *Thyroid*, 2017; 27: 894–901.
9. Torino F, Barnabei A, De Vecchis L, Salvatori R, Corsello SM. Hypophysitis induced by monoclonal antibodies to cytotoxic T lymphocyte antigen 4: challenges from a new cause of a rare disease. *Oncologist* 2012; 17: 525–35.
10. Lin H-H, Gutenber A, Chen T-Y, Tsai N-M, Lee C-J, Cheng Y-C et al. In situ activation of pituitary-infiltrating T lymphocytes in autoimmune hypophysitis. *Sci Rep* 2017; 7: 43492.
11. Iwama S, De Remigis A, Callahan MK, Slovin SF, Wolchok JD, Caturegli P. Pituitary expression of CTLA-4 mediates hypophysitis secondary to administration of CTLA-4 blocking antibody. *Sci Transl Med* 2014; 6: 230ra45.
12. Rajasalu T, Brosi H, Schuster C, Spyranis A, Boehm BO, Chen L et al. Deficiency in B7–H1 (PD-L1)/PD-1 coinhibition triggers pancreatic beta-cell destruction by insulin-specific, murine CD8 T-cells. *Diabetes* 2010; 59: 1966–73.