New Day in Medicine
Новый День в Медицине
NDM

TIBBIYOTDA YANGI KUN

Ilmiy referativ, marifiy-ma'naviy jurnal

AVICENNA-MED.UZ

ISSN 2181-712X.
EiSSN 2181-2187

1 (75) 2025

Сопредседатели редакционной коллегии:

Ш. Ж. ТЕШАЕВ,
А. Ш. РЕВИШВИЛИ

Ред. коллегия:
М.И. АБДУЛЛАЕВ
А.А. АБДУМАЖИДОВ
Р.Б. АБДУЛЛАЕВ
Л.М. АБДУЛЛАЕВА
А.Ш. АБДУМАЖИДОВ
М.А. АБДУЛЛАЕВА
Х.А. АБДУМАДЖИДОВ
Б.З. АБДУСАМАТОВ
М.М. АКБАРОВ
Х.А. АКИЛОВ
М.М. АЛИЕВ
С.Ж. АМИНОВ
Ш.Э. АМОНОВ
Ш.М. АХМЕДОВ
Ю.М. АХМЕДОВ
С.М. АХМЕДОВА
Т.А. АСКАРОВ
М.А. АРТИКОВА
Ж.Б. БЕКНАЗАРОВ (главный редактор)
Е.А. БЕРДИЕВ
Б.Т. БУЗРУКОВ
Р.К. ДАДАБАЕВА
М.Н. ДАМИНОВА
К.А. ДЕХКОНОВ
Э.С. ДЖУМАБАЕВ
А.А. ДЖАЛИЛОВ
Н.Н. ЗОЛОТОВА
А.Ш. ИНОЯТОВ
С. ИНДАМИНОВ
А.И. ИСКАНДАРОВ
А.С. ИЛЬЯСОВ
Э.Э. КОБИЛОВ
А.М. МАННАНОВ
Д.М. МУСАЕВА
Т.С. МУСАЕВ
М.Р. МИРЗОЕВА
Ф.Г. НАЗИРОВ
Н.А. НУРАЛИЕВА
Ф.С. ОРИПОВ
Б.Т. РАХИМОВ
Х.А. РАСУЛОВ
Ш.И. РУЗИЕВ
С.А. РУЗИБОЕВ
С.А.ГАФФОРОВ
С.Т. ШАТМАНОВ (Кыргызстан)
Ж.Б. САТТАРОВ
Б.Б. САФОЕВ (отв. редактор)
И.А. САТИВАЛДИЕВА
Ш.Т. САЛИМОВ
Д.И. ТУКСАНОВА
М.М. ТАДЖИЕВ
А.Ж. ХАМРАЕВ
Д.А. ХАСАНОВА
А.М. ШАМСИЕВ
А.К. ШАДМАНОВ
Н.Ж. ЭРМАТОВ
Б.Б. ЕРГАШЕВ
Н.Ш. ЕРГАШЕВ
И.Р. ЮЛДАШЕВ
Д.Х. ЮЛДАШЕВА
А.С. ЮСУПОВ
Ш.Ш. ЯРИКУЛОВ
М.Ш. ХАКИМОВ
Д.О. ИВАНОВ (Россия)
К.А. ЕГЕЗАРЯН (Россия)
DONG JINCHENG (Китай)
КУЗАКОВ В.Е. (Россия)
Я. МЕЙЕРНИК (Словакия)
В.А. МИТИШ (Россия)
В И. ПРИМАКОВ (Беларусь)
О.В. ПЕШИКОВ (Россия)
А.А. ПОТАПОВ (Россия)
А.А. ТЕПЛОВ (Россия)
Т.Ш. ШАРМАНОВ (Казахстан)
А.А. ЩЕГОЛОВ (Россия)
С.Н ГУСЕЙНОВА (Азарбайджан)
Prof. Dr. KURBANHAN MUSLUMOV(Azerbaijan)
Prof. Dr. DENIZ UYAK (Germany)

ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН
НОВЫЙ ДЕНЬ В МЕДИЦИНЕ
NEW DAY IN MEDICINE

Илмий-рефератив, маънавий-маърифий журнал
Научно-реферативный,
духовно-просветительский журнал

УЧРЕДИТЕЛИ:

БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
ООО «ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН»

Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского является генеральным научно-практическим консультантом редакции

Журнал был включен в список журнальных изданий, рецензируемых Высшей Аттестационной Комиссией Республики Узбекистан (Протокол № 201/03 от 30.12.2013 г.)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

М.М. АБДУРАХМАНОВ (Бухара)
Г.Ж. ЖАРЫЛКАСЫНОВА (Бухара)
А.Ш. ИНОЯТОВ (Ташкент)
Г.А. ИХТИЁРОВА (Бухара)
Ш.И. КАРИМОВ (Ташкент)
У.К. КАЮМОВ (Тошкент)
Ш.И. НАВРУЗОВА (Бухара)
А.А. НОСИРОВ (Ташкент)
А.Р. ОБЛОКУЛОВ (Бухара)
Б.Т. ОДИЛОВА (Ташкент)
Ш.Т. УРАКОВ (Бухара)

1 (75)

2025

январь

www.bsmi.uz
https://newdaymedicine.com E:
ndmuz@mail.ru
Тел: +99890 8061882

Received: 20.12.2024, Accepted: 03.01.2025, Published: 10.01.2025

УДК 633.521:575.2

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА РАЗВИТИЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Азимова Гулбахор Махмуджон кизи https://orcid.org/0009-0009-6835-9830

Андижанский государственный медицинский институт Узбекистон,
Андижон, Ул. Атабеков 1 Тел:(0-374)223-94-60. E-mail: info@adti

✓ ***Резюме***

Обзорная статья посвящена генетическим факторам, которые влияют на развитие новообразования щитовидной железы в основе злокачественных новообразований лежат повреждения генетического аппарата в герминальной (половой) или соматической клетках, делающие эти клетки чувствительными к воздействию внешне средовых канцерогенных факторов, способных активизировать процесс малигнизации.

Ключевые слова: Генетические факторы, щитовидная железа, канцерогены, малигнизация.

GENETIC FACTORS AFFECTING THE DEVELOPMENT OF THYROID NEOPLASMS

Azimova Gulbakhor Makhmujon kizi https://orcid.org/0009-0009-6835-9830

Andijan State Medical Institute, 170100, Uzbekistan, Andijan, Atabekova st.1
Тел:(0-374)223-94-60. E-mail: info@adti

✓ ***Resume***

The review article is devoted to genetic factors that affect the development of thyroid neoplasms. Malignant neoplasms are based on damage to the genetic apparatus in germinal (sex) or somatic cells, making these cells sensitive to the effects of environmental carcinogenic factors that can activate the process of malignancy.

Keywords: Genetic factors, thyroid gland, carcinogens, malignancy.

ҚАЛҚОНСИМОН БЕЗ НЕОПЛАЗМАЛАРИНИНГ РИВОЖЛАНИШИГА ТАЪСИР ҚИЛУВЧИ ГЕНЕТИК ОМИЛЛАР

Азимова Гулбахор Маҳмуджон кизи https://orcid.org/0009-0009-6835-9830

Андижон давлат тиббиёт институти Ўзбекистон, Андижон, Отабеков 1 Тел: (0-374) 223-94-60.
E.mail: info@adti

✓ ***Резюме***

Мақола қалқонсимон без неоплазмаларининг ривожланишига таъсир қилувчи генетик омилларга бағишланган. Малигн неоплазмалар герминал (genital) ёки соматик ҳужайралардаги генетик аппаратнинг шикастланишига асосланган бўлиб, бу ҳужайраларни малигн жараёнини фаоллаштириши мумкин бўлган ташқи канцероген омиллар таъсирига сезгир қилади.

Калит сўзлар: генетик омиллар, қалқонсимон без, кансерогенлар, малигнан.

Актуальность

В настоящее время уже нет сомнений в том, что в основе злокачественных новообразований лежат повреждения генетического аппарата в герминальной (половой) или соматической клетках, делающие эти клетки чувствительными к воздействию внешне средовых канцерогенных факторов, способных активизировать процесс малигнизации. В зависимости от

того, в какой клетке произошла первоначальная мутация — половой или соматической, рак может быть наследственным и ненаследственным. Гены, ответственные за трансформацию, — это нормальные клеточные гены, участвующие в контроле деления, роста и дифференцировке клеток, но изменение этих генов в конечном счете приводит к неконтролируемому делению клетки. При наследственных формах опухоли начальные изменения (мутации), происходящие в герминальных клетках, будут выявляться во всех клетках, в том числе и в клетках периферической крови. Однако первоначально возникшая мутация в половой или соматической клетке недостаточна для возникновения опухоли. В случае возникновения аналогичной мутации альтернативного гена в гомологичной хромосоме может развиться злокачественная трансформация.

Все это относится и к наследственным формам рака щитовидной железы.

Согласно современным представлениям, рак щитовидной железы — заболевание гетерогенное по гистогенезу, строению опухоли и этиологическим факторам.

А-клеточные новообразования щитовидной железы (папиллярный и фолликулярный рак щитовидной железы)

Первые работы, связанные с выяснением роли наследственных факторов в развитии А-клеточного рака щитовидной железы, были посвящены описанию семей, в которых отмечалось накопление папиллярно-фолликулярного или папиллярного рака щитовидной железы (ПРЩЖ) среди родственников 1-й степени родства [16]. Семейные варианты ПРЩЖ и фолликулярного рака щитовидной железы (ФРЩЖ) составляют 3-7% от всех случаев этих опухолей. В таких семьях выявляется 2-4 пораженных аналогичными опухолями родственника, а в некоторых - и до 8 пораженных родственников [5]. Клиническая картина и прогноз при семейных ПРЩЖ не отличаются от таковых для спорадических форм этого заболевания. Однако в популяционных исследованиях было показано, что в семьях, где уже выявлялось несколько случаев этих форм рака, риск его возникновения у родственников в 8,6 раза больше, чем в контрольной группе [9]. Этот риск увеличивается при заболевании раком щитовидной железы обоих родителей. Кроме того, участие наследственных факторов в развитии этих форм рака подтверждалось наблюдениями заболевания папиллярной аденокарциномой у монозиготных близнецов с последующим развитием у них двустороннего рака молочных желез. Молекулярный дефект, ответственный за развитие этих форм заболеваний, пока неизвестен, но ведется активный поиск генов-кандидатов. Недавно были опубликованы данные о локализации гена на коротком плече хромосомы 19 (19p13.2) [6], ответственного за развитие опухоли щитовидной железы, и гена на длинном плече хромосомы 14 (14q31), ответственного за развитие многоузлового зоба [12]. Кроме того, локализован ген на длинном плече хромосомы 1 (lq21), ассоциированный с семейной формой ПРЩЖ в сочетании с раком почки [14].

К наследственным вариантам относятся и так называемые синдромы "раковых семей", при которых наряду с опухолями молочных желез, кишечника, желудка, эндометрия и другими неоплазиями у нескольких членов одной семьи выявляется ПРЩЖ или ФРЩЖ. Наиболее известной является ассоциация А-клеточного рака щитовидной железы с семейным полипозом толстой кишки и такими его вариантами, как синдромы Гарднера, Туркота. Рак щитовидной железы при синдроме Гарднера (аденоматоз толстой кишки, кожные фибромы и эпидермоидные кисты) встречается с частотой 1 — 3% случаев. Чаще поражаются женщины молодого возраста - 20-30 лет (соотношение женщин и мужчин составляет 10: 1). В большинстве случаев опухоль в сочетании с этими синдромами мульти- центрична и в 2/3 случаев предшествует обнаружению кишечных полипов. Эти особенности указывают на целесообразность периодического исследования толстой кишки у больных молодого возраста, пораженных раком щитовидной железы, с целью выявления кишечного аденоматоза и, наоборот, у пациентов с семейным полипозом толстой кишки рекомендуется тщательное исследование щитовидной железы. У ряда пациентов с ПРЩЖ, ассоциированным с этими синдромами, обнаруживаются мутации в гене APC (adenomatous poliposis coli), локализованном в длинном плече хромосомы 5 (5q21), и ряде других генов [17].

Предрасположенность к возникновению синдрома Коудена, при котором имеется повышенный риск развития ПРЩЖ, обусловлена наследственной мутацией в гене PTEN, относящемся, как и ген APC, к онкосупрессорным генам.

Что же касается спорадического ПРЩЖ, то на сегодняшний день уже известно, что в основе возникновения этого заболевания лежат соматические мутации, затрагивающие ген RET, с последующим образованием химерных онкогенов, кодирующих цитозольные химерные белки [4]. Способность ткани щитовидной железы накапливать йод и родственные ему элементы лежит в основе повышения частоты хромосомных перестроек в клетках щитовидной железы и активации протоонкогена RET на фоне воздействия их радиоактивных изотопов. Этим и объясняется увеличение заболеваемости ПРЩЖ после Чернобыльской катастрофы.

С-клеточные новообразования щитовидной железы (медуллярный рак щитовидной железы)

Наибольшая доля наследственных случаев (20-30%) наблюдается при медуллярном раке щитовидной железы (МРЩЖ) [1, 2], который является результатом наследования мутаций в RET протоонкогене.

Впервые гистологические особенности МРЩЖ, в частности наличие амилоида в строме, описали J. Hazard и соавт. [10]. Они подчеркнули необходимость выделения этой формы опухоли из-за особенностей ее гистологического строения и клинического течения, занимающего промежуточное положение по прогнозу между высокодифференцированным и анапластическим раком щитовидной железы. Этими же авторами был введен термин "медуллярный рак щитовидной железы". В 1963 г. P. Manning и соавт. [15] описали сочетание феохромоцитомы, МРЩЖ и гиперпаратиреоза. Вскоре была установлена генетическая природа этого синдрома. Впоследствии были описаны случаи другого наследственного синдрома, включающего в себя МРЩЖ, феохромоцитому, невриному слизистых оболочек, нейрофиброматоз, морфаноподобный фенотип [3]. В 1968 г. A. Steiner и соавт. [22] для обозначения этих опухолевых сочетаний предложили термин "синдром множественных эндокринных неоплазий" 2-го типа — МЭН-2 (МЭН-1, включающий в себя опухолевые поражения паращитовидных желез, гипофиза и гормонопродуцирующей части поджелудочной железы, был описан ранее). Впоследствии МЭН-2 был подразделен на МЭН-2А (синдром Сиппла) и МЭН-2В (синдром Горлина).

МЭН-2 наследуется по аутосомно-доминантному типу. Клинические особенности этого синдрома — выраженный фенотипический полиморфизм, который проявляется тремя типами заболевания: МЭН-2А, МЭН-2В и семейным МРЩЖ.

Для больных с МЭН-2А характерно наличие МРЩЖ, а также феохромоцитомы (50% пациентов) и гиперплазии паращитовидной железы (20— 30% пациентов) [20]. При МЭН-2В наблюдаются те же симптомы, что и при МЭН-2А, но при этом синдроме отсутствует гиперплазия паращитовидной железы. Для больных с МЭН-2В характерны также морфаноподобное телосложение, невриномы слизистых оболочек и нейрофиброматоз [20]. Кроме того, семейный МРЩЖ может встречаться изолированно. МРЩЖ образуется из кальцито- нинпродуцирующих парафолликулярных клеток (или С-клеток) щитовидной железы, которые составляют менее 1% всей клеточной массы этого органа, являются производными невронального гребня и имеют черты, характерные для АПУД-системы. С-клетки секретируют гормон кальцитонин, состоящий из 32 аминокислотных остатков [7] и имеющий несколько иммунореактивных форм. МРЩЖ составляет 4—20% от всех карцином данной локализации. Возраст пациентов варьирует от 13 до 83 лет, средний возраст составляет 44 ± 16 лет для пациентов со спорадической формой, 32 ± И лет для пораженных синдромом МЭН-2Аи 25 ± 7 лет - для синдрома МЭН-2В [20].

Генетической основой заболеваний с синдромами МЭН-2 практически во всех изученных случаях являются наследуемые миссенс-мутации в протоонкогене RET [11]. Ген RET (RE-arranged during Transfection) локализован на длинном плече хромосомы 10 (10qll.2). Он включает в себя 21 экзон. Продуктами гена RET являются тирозинкиназы (ТК) рецепторного типа (полипептиды, состоящие из 1072—1114 аминокислот), которые участвуют в контроле пролиферации, миграции и(или) дифференцировке клеток невронального гребня [23]. В организме человека ген RET экспрессируется в нормальных и опухолевых тканях нейроэндокринного происхождения, включая парафолликулярные С-клетки и МРЩЖ, мозговой слой надпочечников и феохромоцитому, нейробластомы, периферические нервы и их опухоли.

Для большинства мутаций геэкстраклеточном домене ТК идентифицированы более чем в 95% семей с МЭН- 2А и в 70—80% с семейным МРЩЖ [13].

У больных со спорадическими формами МРЩЖ также идентифицированы соматические мутации в гене RET, которые частично совпадают с мутациями при МЭН-2.

В настоящее время установлено, что ряд мутаций в протоонкогене RET, затрагивающих 1 из 5 цистеинов в цистеинобогащенной области экстра- клеточного домена на RET, выявляемых у пациентов с синдромами МЭН-2, отмечается кластеризация. Они локализованы в одной из двух областей РЕТ-протоонкогена. Единственная точечная мутация в кодоне 918 (экзон 16) обнаружена более чем в 95% семей с МЭН-2В [И]. Эта мутация (ATG->ACG) приводит к замене метионина на треонин в цитоплазматическом тирозинкиназном домене RET-белка. Миссенс-мутации в 1 из 5 цистеиновых кодонов — 609, 611, 618, 620 (экзон 10) или 634 (экзон 11) - в ТК, приводят к конститутивной активации ТК в результате образования ковалентно связанных гомодимеров RET-белка [19|.

МЭН-2В-мутация в кодоне 918 (тирозинкиназный домен) также приводит к конститутивной активации ТК, но без димеризации последней. Кроме того, эта мутация изменяет субстратную специфичность фермента [19], что приводит к автофосфорилированию тирозиновых остатков ТК по новым сайтам, а также к фосфорилированию некоторых новых клеточных белков.

При мутациях RET-онкогенов могут происходить трансформации фибробластов [19].

Итак, мутации, ассоциированные с МЭН-2- синдромами, превращают нормальный протоонкоген RET в доминантный трансформирующий онкоген, продукты которого обладают конститутивной тирозинкиназной активностью и повышенной способностью к фосфорилированию. В случае с мутацией, выявляемой при МЭН-2В, ТК проявляют измененную субстратную специфичность. Механизм злокачественной RET-трансформации С-клеток in vivo в настоящее время неизвестен.

Накопленный к настоящему времени материал по МЭН-2 позволяет установить связь между теми или иными мутациями, обнаруживаемыми у больных, и их фенотипом. Так, при обследовании самой большой выборки семей с МЭН-2, собранной Международным консорциумом по RET-мутациям (477 семей), была установлена тесная связь между присутствием одной из мутаций в кодоне 634 и наличием феохромоцитомы и гиперплазии паращитовидных желез [8,17]. В обследованной российской семье с МЭН-2А (мутация Cys 634 Arg) мы также обнаружили такую взаимосвязь: наличие феохромоцитомы было установлено для членов родословной 1/2, 2/2 и 2/3.

Итоги анализа работ, посвященных генетике рака щитовидной железы, можно суммировать следующим образом. Результаты исследований в этой области свидетельствуют о несомненном наличии генетически обусловленных форм рака щитовидной железы, удельный вес которых в структуре онкопатологии этого органа зависит прежде всего от гистогенеза опухоли. Так, работы, посвященные А-клеточному раку, носят преимущественно описательный характер, представляя отдельные наблюдения семейных случаев этой патологии, а также попытки поиска биохимических и молекулярных маркеров. В то же время при С-клеточном раке щитовидной железы отмечаются генетическая гетерогенность и клинический полиморфизм. На основе этих данных разработаны принципы медикогенетического консультирования, направленного на уточнение прогноза у потомства пораженных лиц, раннюю диагностику и профилактику заболевания [5].

В качестве способа идентификации наследственных форм рака щитовидной железы и формирования групп риска, подлежащих углубленному клиническому обследованию с целью выявления у них С-клеточной патологии щитовидной железы, нами предложена программа (рис. 2), основанная на генетической гетерогенности рака щитовидной железы, возникновение которого, исходя из двухмутационной теории Кнудсона, определяется 1 из 3 возможных вариантов: 1) наследованием мутации в половых клетках, следствием чего является генетически детерминированная предрасположенность к медуллярному раку, проявляющаяся в виде С-клеточной гиперплазии с гиперкальцитонинемией (иногда скрытой), которая реализуется в рак в результате второй (соматической) мутации в клетках тканей щитовидной железы; 2) мутацией "de novo" в герминальных клетках одного из родителей. В этом случае фенотипические проявления аналогичны предыдущему варианту при отсутствии заболевания или предрасположенности к нему у родителей; 3) двумя соматическими мутациями "de novo", т. е. мутациями в С-клетках щитовидной железы, которые по наследству не передаются[21,22].

Наиболее важным с точки зрения формирования групп генетического риска является первый вариант, который можно выявить у пациента при определении уровня кальцитонина в сыворотке крови и выявлении мутации в гене RET. Чувствительность определения уровня кальцитонина (особенно после стимуляции пентагастрином) настолько велика, что некоторые исследователи рекомендуют производить операцию на щитовидной железе даже без явных клинических признаков заболевания, только на основании повышения базального или стимулированного уровня гормона в сыворотке крови при положительном семейном анамнезе. При анализе 14 работ, посвященных этому пока спорному вопросу, получены следующие данные: тиреоидэктомия была произведена у 80 лиц из семей МРЩЖ. Показания к операции определялись наличием гиперкальцитонинемии (в ряде случаев после стимуляции). После- и дооперационное гистологическое исследование позволило в 61 случае обнаружить микроочаги МРЩЖ, не выявляемые клиническими или иными методами обследования; у 18 пациентов диагностирована С-клеточная гиперплазия и только в 1 случае патологических изменений не найдено [1, 2].

В настоящее время при наличии повышенного уровня кальцитонина и обнаружении мутации гена RET рекомендуется проводить целенаправленное обследование всех родственников 1-й степени родства для выявления лиц — носителей патологического гена (анализ проводится с согласия обследуемого). В подобной ситуации рак необходимо рассматривать как менделирующий признак, наследуемый по аутосомно-доминантному типу, и риск для потомства больных составляет приблизительно 50% с учетом высокой пенетрантности. Для сибсов пациентов и сибсов родителей сохраняется такая же вероятность заболеть, поэтому их необходимо включать в группу повышенного риска с постоянным диспансерным наблюдением и обязательным определением уровня кальцитонина после стимуляции пентагастрином и выявлением мутаций гена RET [5].

При выявлении мутации в гене RET в дальнейшем рекомендуется ежегодное проведение теста с пентагастрином начиная с 5—6-летнего возраста. При высоком содержании кальцитонина рекомендуют тотальную тиреоидэктомию в возрасте 10— 13 лет. Примерно у 50% детей в этом возрасте обнаруживаются микроскопические очаги МРЩЖ. Использование такого подхода позволяет говорить о 90% излечении детей [21]. Такое неполное излечение многими авторами объясняется, с одной стороны, наличием невыявленных метастазов в шейных лимфатических узлах, с другой — неполным удалением щитовидной железы и части С-клеток, которые и являются источником рецидива МРЩЖ.

Другой подход к лечению и наблюдению пациентов с наследственным МРЩЖ и синдромами МЭН-2А и МЭН-2В заключается в проведении тиреоидэктомии только на основании обнаружения наследуемой мутации гена RET, так как более чем у 90% детей с такой мутацией рано или поздно развивается МРЩЖ. В этом случае рекомендуется радикальная тиреоидэктомия в возрасте до 6 лет с последующей заместительной терапией левотироксином. Такое профилактическое оперативное лечение вполне обоснованно, так как вероятность трансформации С-клеток и метастазирования в таком возрасте исключена. Поданным B. Pasini и соавт. [18], генетический скрининг обычно положительно воспринимается членами семьи, а раннее и радикальное оперативное лечение ребенка, как правило, поддерживается родителями.

Иллюстрацией сказанного может служить родословная семьи, наблюдаемой нами в Российском онкологическом научном центре (см. рис. 1). У пациента (3/2) клинически установленный диагноз МЭН-2А подтвержден молекулярными исследованиями: в ходе анализа экзона 11 гена RET нами обнаружена известная и наиболее частая при МЭН- 2А мутация TGC-»CGC в кодоне 634 в гетерозиготном состоянии. Выявленная мутация приводит к замещению цистеинового аминокислотного остатка в цистеинобогащенном экстраклеточном тирозинкиназном домене RET на аргинин. Аналогичная мутация была идентифицирована у матери (2/3) и двоюродной сестры пациента (3/1). Пациенту (как и его 9-летней двоюродной сестре) произведена профилактическая тиреоидэктомия. При гистологическом исследовании операционного материала пробанда обнаружено 4 фокуса МРЩЖ.

Выводы

Таким образом, идентификация RET-мутаций у членов семей с МЭН-2 позволяет провести раннюю (доклиническую) диагностику заболевания, т. е. выявить потенциальных больных до

появления у них клинических или биохимических признаков развития медуллярного рака и тем самым снизить риск развития потенциально летальной болезни. Следует подчеркнуть, что ранняя молекулярная диагностика МЭН-2 является высокочувствительной и точной: до сих пор не было ни одного сообщения о развитии МРЩЖ у не несущих RET- мутации индивидуумов из семей с МЭН-2 с известными RET-мутациями. В связи с этим внедрение ДНК-диагностики в практику российских онкологов представляется совершенно необходимым.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Гарькавцева Р.Ф., Сотникова Е.Н., Казубская Т.П. и др //Медицина и здравоохранение: Обзорная информация. - М., 1990; 2.
2. Лиснянский И. Е. //ВНИИМИ. Экспресс-информация. Сер.: Мед. генетика. 1986;4:1-29.
3. Шимке Р. Н. Генетика и рак у человека. М., 1981.
4. Bongarzone A., Butti M. G., Coronelli S. et al. // Cancer Res. 1994;54:2979-2985.
5. Burgess J. R., Duffield A., Wilkinson S J. et al // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1997;82:345-348.
6. Canzian E, Amati P., Harach H. R. et al. // Ant. J. Hum. Genet. 1998;63:1743-1748.
7. Defies L. J. I/S. Karger. Basel, 1983.
8. Eng C., Clayton D., Schuffenecker I. et al. // J. A. M. A. 1994;276:1575-1579.
9. Goldgar D. E., Easton D. E, Cannon Albright L. A., Skolnick M. H. // J. Natl. Cancer Inst. 1994;86:1600-1608.
10. Hazard J. D., Hawk W. A., Crile G. J. // J. Clin. Endocrinol. 1959;19(4):152-161.
11. Hofstra R. M. W., Landsvater R M., Ceccherini I. et al. // Nature. 1994;367:375-376.
12. Lesueur E, Stark M., Tocco T. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1999;84:2157-2162.
13. Lips C. J. M., Landsvater R. M., Hoppener J. W. M. et al. // N. Engl. J. Med. 1994;331:828-835.
14. Malchoff C. D., Satfarazi M., Tendler B. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000;85:1758-1764.
15. Manning P. C., Nolnar G. D., Diack B M. et al. // N. Engl. J. Med. 1963;268(12):68-72.
16. Nemec J., Soumar J., Zamrazil V. et al. // Oncology. 1975;32(3-4):151-157.
17. Nishisho L, Nakamura Y., Mivoshi Y. et al. // Science. 1991;53:665-669.
18. Pasini B., Hofstra R. M. W., Yin L. et al. // Oncogene. 1994;11:1737-1743.
19. Saad M. V., Ordonez N. G., Rashid R. K. et al. // Medicine. 1984;63(6):319-342.
20. Santoro M., Carlomagno E. Romano A. et al. // Science. 1995;267:381-383.
21. Schimke R. // Ann. Rev. Med. 1984;35:25-31.
22. Steiner A. L., Goodman A. D., Powers S. R. // Medicine. 1968;47(5):371-409.
23. Takahashi M., Burna Y, Iwamoto T. et al. // Oncogene. 1988;3:571-578.

Поступила 20.12.2024