

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

© РОССТАЛЬНАЯ М.Л., ЯКУБОВИЧ А.И., ПОРСОХОНОВА Д.Ф., АБИДОВ А.М., ИСМАТОВА Ю.Н. - 2016
УДК: 618.146-002-022.6-07:618.15-078

ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ ГЕНИТАЛИЙ

Марианна Леонтьевна Росстальная¹, Андрей Игоревич Якубович², Дзэля Фозыловна Порсохонова¹,
Алишер Матлабходжаевич Абидов¹, Юлдуз Назимовна Исмацова¹

(¹Республиканский специализированный научно-практический медицинский Центр дерматологии и венерологии, Узбекистан, директор – д.м.н. У.Ю. Сабилов; ²Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов)

Резюме. В статье представлены материалы, отражающие современное состояние знаний о распространенности и таксономии папилломавирусной инфекции. Рассмотрены данные иммунологических и генетических изменений у пациентов с вирус папилломы человека-ассоциированными поражениями гениталий.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, иммунологический статус, генотипирование, ВПЧ-инфекция.

IMMUNOGENETIC ASPECTS OF GENITAL HPV INFECTION

M.L. Rosstalnaya¹, A.I. Yakubovich², D.F. Porsokhonova¹, A.M. Abidov¹, Y.N. Ismatova¹

(¹Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Dermatology and Venereology, Uzbekistan;
²Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia)

Summary. The article presents the materials reflecting the current state of knowledge on the prevalence of HPV infection and taxonomy. Examined the data of immunological and genetic changes in patients with HPV-associated lesions of the genitalia.

Key words: human papilloma virus, immunological status, genotyping, HPV infection.

Папилломавирусы представляют собой группу ДНК-содержащих вирусов, которые вызывают образование папиллом, бородавок на коже или слизистых оболочках людей и животных. Первые папилломавирусы описал R. Shope в 1933 г. Вирус был выделен из биологического материала, взятого у кролика. Полная последовательность генома папилломавируса впервые была опубликована O. Danos в 1982 г.

До 2002 г. папилломавирусы входили в семейство *Papovaviridae*, которое включало также *Polyomaviridae*,

в дальнейшем папилломавирусы были выделены в отдельное семейство. На VII Международном конгрессе по таксономии была принята классификация вирусов, по которой все папилломавирусы относят к семейству *Papillomaviridae* [43].

Данная классификация состоит из 16 родов папилломавирусов, представители 5 из которых патогенны для человека (табл. 1).

В настоящее время молекулярно-генетическим методом, по главному белку капсида вируса L1, идентифици-

Таксономическая структура семейства *Papillomaviridae*

Таблица 1

Род	Видовая группа	Вирус
Alphapapillomavirus (инфицирует оральный и урогенитальный эпителиальный слой людей и приматов)	Human papillomavirus 2	HPV 2,27,57
	Human papillomavirus 6	HPV 6, 11, 13,44,74;PCPV1, 1C
	Human papillomavirus 7	HPV 7, 40, 43,cand91
	Human papillomavirus 10	HPV 3, 10, 28, 29, 77, 78, 94
	Human papillomavirus 16	HPV 16, 31, 33,35, 52, 58, 67
	Human papillomavirus 18	HPV 18, 39, 45, 59, 68, 70, cand85
	Human papillomavirus 26	HPV 26, 51,69, 82
	Human papillomavirus 32	HPV 32, 42
	Human papillomavirus 34	HPV 34, 73
	Human papillomavirus 53	HPV 30, 53, 56, 66
	Human papillomavirus 54	HPV 54
	Human papillomavirus 61	HPV 61,72, 81, 83, 84,cand62, cand86, cand87, cand89
	Human papillomavirus 71	HPV 71
	Human papillomavirus-cand90	HPV-cand90
	Rhesus monkey papillomavirus 1	RhPV1
Betapapillomavirus (инфицирует клетки кожи человека)	Human papillomavirus 5	HPV 5, 8, 12, 14, 19, 20, 21, 24, 25, 36, 47
	Human papillomavirus 9	HPV 9, 15, 17, 22, 23, 37, 38, 80
	Human papillomavirus 49	HPV 49, 75, 76
	Human papillomavirus-cand92	HPV-cand92
	Human papillomavirus-cand96	HPV-cand96
Gamma papillomavirus (инфицирует клетки кожи человека)	Human papillomavirus 4	HPV 4, 65, 95
	Human papillomavirus 48	HPV 48
	Human papillomavirus 50	HPV 50
	Human papillomavirus 60	HPV 60
	Human papillomavirus 88	HPV 88
Mupapillomavirus (инфицирует клетки кожи человека)	Human papillomavirus 1	HPV 1
	Human papillomavirus 63	HPV 63
Nupapillomavirus (вызывает доброкачественные и злокачественные новообразования)	Human papillomavirus 41	HPV 41

ровано более 140 генотипов ВПЧ, 75 из них молекулярно клонированы и полностью секвенированы [42,54].

На сегодняшний день по данным Национального бюро клеточных исследований США и медицинской сети Medline, идентифицировано более 300 новых папилломавирусов, еще не вошедших в таксономию [43]. Папилломавирусы человека разделены на пять эволюционных групп – α, β, γ, μ, η [52]. 90% всех известных на данное время вирусов папилломы входят в α- и β- группы [20,30].

К α-группе отнесены все генитальные типы вируса папилломы человека. Согласно классификации, α-группа разделена на 7 филогенетических групп (45 серотипов), на основе различий последовательностей генов E6, E7, L1. Вирусы папилломы, входящие в β-, γ-, μ- и η- группы, паразитируют в клетках кожи человека.

Все папилломавирусы объединены в группы по степени родства вирусного генома (нуклеотидная последовательность участка MY09/MY11 гена L1), на основании этого было построено филогенетическое древо. Выделено несколько групп родственных папилломавирусов, относительно которых необходимо тщательное исследование их онкогенных свойств [39,41].

Так, например, онкогенные типы ВПЧ 16 и 18 принадлежат различным ветвям этого древа, и рядом с ними группируются аналогичные им типы вирусов. Тип ВПЧ 18 образует одну группу с типами ВПЧ 39, 45, 59, 70, 54, 68, в то время как ВПЧ 16, 33, 58, 67 типов образуют другую группу, но при этом к группе, образованной «вокруг» типа ВПЧ 16, близки такие типы, как 31, 32, 52. Также отдельную ветвь образуют вирусы ВПЧ 6 и 11 типов (ассоциирующиеся с папилломатозом гортани и половых органов) вместе с аналогичными им типами 13, 44, 55, 61. ВПЧ 6 и 11 типов эволюционно очень близки, что не наблюдается в случае типов 16 и 18, ассоциированных с опухолями половых органов. Некоторые группы представляют собой родственные папилломавирусы человека и животных, что свидетельствует о двукратной инвазии папилломавирусов животных в человеческую популяцию.

ВПЧ является простым, не имеющим липидной оболочки вирусом, размером от 45 до 55 нм, белковый капсид которого состоит из 72 капсомеров (организованных в 12 пента- и 60 гексамеров) и имеет сферическую форму в виде двадцатигранника – икосаэдра [1,9,52]. Важной особенностью структуры вириона является включение в ее состав клеточных белков.

Генетический материал ВПЧ представляет собой кольцевую двухцепочечную молекулу ДНК протяженностью 7200-8000 пар нуклеотидов, покрытую белковым капсидом. Одна нить ДНК содержит 8-10 открытых рамок считывания (open reading frames, ORF), которые потенциально кодируют до 10 протеинов: ранние неструктурные (E1, E2, E4, E5, E6, E7) и поздние структурные (L1, L2), и регуляторный участок генома (upstream regulatory region, URR), участвующий в регуляции транскрипции вирусных генов. Вторая нить ДНК не кодирующая [6,10,16,29,53]. Вирусные частицы сначала прикрепляются к мембранным белкам клеток с помощью белка L1, в дальнейшем они попадают в цитоплазму. ДНК

вируса освобождается от капсида при участии белка L2 папилломы и транспортируется в ядро клетки [50,55]. При продуктивной инфекции репликация вирусной ДНК происходит синхронно с репликацией ДНК клетки при участии вирусных белков E1 и E2 [8,14].

Согласно существующим представлениям ВПЧ в процессе инфицирования поражает базальные слои незрелых клеток кожи и слизистых оболочек, которые затем являются постоянным источником инфицирования эпителиальных клеток. Зараженная клетка может содер-

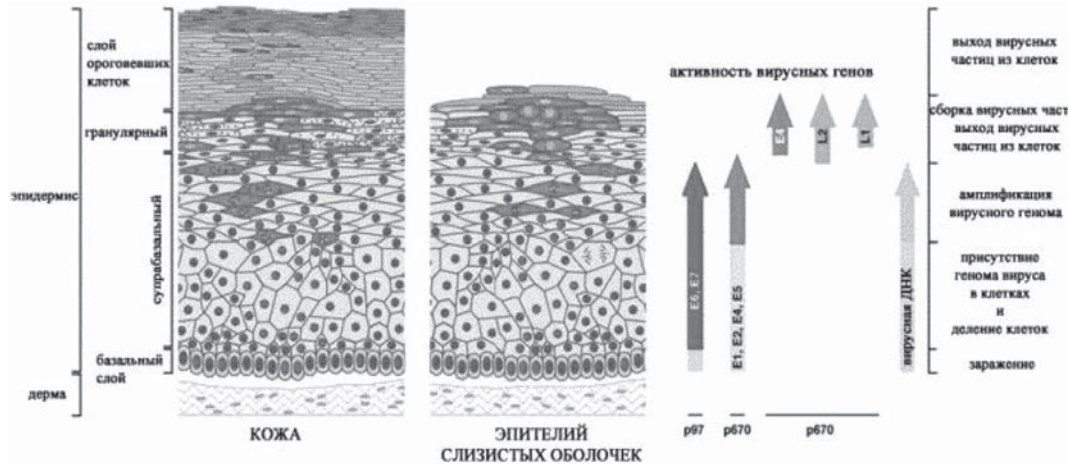


Рис. 1. Схематическое представление развития ВПЧ инфекции.

жать от 10 до 200 эписом в цитоплазме клеток базального слоя в течение некоторого времени. Инфицированию способствуют микротравмы (бактериальные микроповреждения, механическая травматизация и др.) кожи и слизистых оболочек. Наиболее уязвимым участком является слизистая оболочка в зоне трансформации шейки матки – месте перехода многослойного плоского в цилиндрический эпителий [11,27]. Для инфицирования достаточно единичных вирусных частиц чтобы триггировать инфекционный процесс (рис. 1).

ДНК ВПЧ сохраняется в латентной форме на уровне базального слоя эпителия и воспроизводится как низкокопийная кольцевая эписома синхронно с клеточным делением. На уровне недифференцированных клеток ВПЧ не синтезирует капсидные белки и не образует инфекционных вирионов. Нарушается нормальный процесс дифференцировки, особенно это касается клеток шиповатого слоя, в котором наблюдается клональная экспансия инфицированных ВПЧ клеток базального слоя, прошедших только первичную стадию дифференцировки. За процессы трансформации и иммортиализации отвечают генами, кодирующими ранние белки, E6 и E7 [34,35,51].

В стадии развитой инфекции клетки шиповатого слоя эпидермиса при переходе в зернистый слой оказываются наиболее активными в синтезе вирусной ДНК. Число копий эписомной ДНК ВПЧ увеличивается, запускается синтез капсидных белков. Экспрессия поздних генов на этом этапе отсутствует, она наступает в роговом слое на конечной стадии дифференцировки [56]. Здесь и происходит активная сборка зрелых вирусных частиц, их дальнейшее выделение из клеток и почкование прямо на поверхности кожи. Именно эти участки кожи являются инфекционно опасными в отношении контактного заражения.

Время, проходящее от момента первичного заражения до клинических проявлений, может варьировать и определяется титром инфекционных частиц. Низкий титр приводит к формированию латентной инфекции (носительство) [22,38]. Известно, что активация латентной инфекции возможна лишь на фоне снижения иммунитета. Синтезируемые вирусом папилломы человека специфические белки оказывают помимо прямого

онкогенного действия (стимуляции пролиферации и опухолевой трансформации клеток) и супрессирующее влияние на определенное звено иммунной системы у данной категории больных. Причем сложность в осуществлении полноценного и эффективного иммунологического ответа на ВПЧ-инфекцию связана с особенностями жизненного цикла вируса. Поскольку в течении ВПЧ-инфекции отсутствует фаза виремии, т.е. выхода вирусных частиц в кровотоки, невозможно развитие полноценного системного иммунного ответа [3,18,49].

Важная составляющая врожденной иммунной системы – это нормальная микрофлора, которая абсолютно необходима для формирования самой системы иммунитета и является первой линией защиты от инфицирования [28]. Частота рецидивов папилломавирусных поражений гениталий напрямую зависит от состояния местного иммунитета. Местная противои инфекционная резистентность обеспечивается лимфоидными структурами, фагоцитирующими клетками, в том числе макрофагами стромальных тканей шейки матки, гуморальными микробицидными факторами, секреторной иммунной системой [5,21,31]. Слизистая шейки матки имеет скопления плазматических клеток, секретирующих, в основном, иммуноглобулины класса IgA, IgG, и в меньшей степени, IgM. Также в ее секрете содержатся различные иммунологические факторы, обладает бактерицидными свойствами. В зависимости от фазы менструального цикла количество IgA, IgG в цервикальном секрете циклично изменяется [2,5,21]. По результатам исследований имеются данные о значимом повышении по сравнению с нормой содержания IgA и IgG к белкам ВПЧ типа 16 у пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией (CIN) [7,45].

Но сведения о роли гуморальных факторов, к которым относятся иммуноглобулины (Ig), в защите организма от ВПЧ-инфекции весьма противоречивы [40]. Обнаружены антитела к вирусным протеинам. Но их выработка при инфицировании отмечается лишь в половине случаев при хроническом характере инфекции.

Проведенный анализ состояния местного иммунитета при различной степени распространенности ПВИ выявил снижение в цервикальном секрете секреторного Ig (sIg) [15], а в крови отмечено снижение IgA и IgG, и в ряде исследований и IgM. Но наряду с этим, по данным других исследователей, количество IgA и IgG в цервикальном секрете выше, чем в сыворотке крови [13,25]. Нарушение системы местного иммунитета объясняет частоту рецидивов папилломатозных поражений шейки матки.

Иммунный ответ имеет важную роль в предотвращении клинической манифестации ПВИ. В защите от папилломавирусной инфекции важная роль принадлежит клеткам Лангерганса и интраэпителиальным лимфоцитам в базальных слоях эпителия, которые играют важную роль в иммунном ответе и первично реагируют на воздействие возбудителей, однако их взаимодействие может быть нарушено [5,15,17,21]. Эффективность этих иммунокомпетентных клеток определяется уровнем экспрессии молекул адгезии и типом антигенов главного комплекса гистосовместимости, которые участвуют в презентации вирусных антигенов Т-лимфоцитами [24].

По мнению некоторых исследователей, активация клеточного звена иммунной системы при ПВИ может выражаться как в стимуляции лимфопротлиферативного ответа мононуклеарными клетками периферической крови, так и в привлечении в очаг инфекции клеток, формирующих воспалительный инфильтрат [7,37]. Механизм миграции в очаг папилломавирусной инфекции макрофагов и других эффекторных клеток в настоящее время изучается [2,21,24].

Основная масса Т-лимфоцитов имеет функции хелперов, и относится к субпопуляции CD4⁺, которые делят на 2 группы: Th1 и Th2. Полагают, что нарушение количественного равновесия этих клеток лежит в основе патогенеза иммунопатологического процесса, вызванного

вирусом папилломы человека. Поддержание баланса Th1 и Th2, очень важно для нормального функционирования иммунокомпетентных клеток [3,5,12,24,26,46]. Таким образом, ВПЧ-инфекция затрагивает многие компоненты иммунитета как на системном, так и на локальном уровнях.

Ведущая роль в регуляции иммунного ответа принадлежит цитокинам. Они представляют собой группу факторов межмолекулярного взаимодействия, в которую входят интерлейкины (ИЛ), интерфероны, ростовые факторы [4]. Синтезировать цитокины способны различные клетки. В соответствии с названием клеток их основных продуцентов цитокины делятся на группы (лимфокины, монокины, цитокины типа Th1 и Th2), а также в соответствии с главными принципами или объектами их действия (хемокины, про- и противовоспалительные цитокины). Лимфоциты типа Th1 в основном вырабатывают провоспалительные цитокины, интерлейкины (ИЛ-1, ИЛ-2), ИФН, фактор некроза опухоли-альфа (ФНО) – фактор противовирусной, противоопухолевой, антибактериальной защиты. Лимфоциты типа Th2 выделяют ИЛ-4, -5, -6, -9, -10, -13, причем ИЛ-10 обладает ярко выраженными противовоспалительными и иммуносупрессорными свойствами [4,12,15,33].

По имеющимся данным установлено, что соотношение уровней выработки ИЛ-12 / ИЛ-10 клетками крови пациентов с CIN было снижено. Это свидетельствует об угнетении Th1-звена цитокинов. При этом не было выявлено изменений в секреции ИФН и ИЛ-4 [19]. В то же время, другие авторы наблюдали снижение продукции ИЛ-2 и рост продукции ИЛ-4 и ИЛ-10 у пациенток с CIN.

Ряд исследователей отмечают изменения уровня локальной продукции цитокинов противовоспалительного (ИЛ-10) и провоспалительного (ФНО) ряда у пациенток с ВПЧ-инфекцией по сравнению с нормой. У данных женщин наблюдалось значимое повышение количества ФНО в цервикальной слизи. При этом повышение уровня ФНО приводит к активации провоспалительных цитокинов и повышению уровня экспрессии гена ИЛ-10. Параллельно с этим, по результатам других авторов отмечено снижение количества ИЛ-10 в мочевиной слизи у пациенток, инфицированных ВПЧ, по сравнению с нормой, что, по-видимому, является следствием влияния ВПЧ на продукцию провоспалительных цитокинов [7,17,31].

Известно, что система ИФН обеспечивает неспецифическую противовирусную защиту организма. ИФН выполняют несколько функций: защищают организм от проникновения чужеродной генетической информации, поддерживают гомеостаз, являются эффективными иммуномодуляторами и могут оказывать на иммунную систему как стимулирующий, так и ингибирующий эффект [4]. Результаты различных исследований свидетельствуют о том, что ВПЧ-инфекция развивается на фоне изменений в системе ИФН, причем у большинства пациенток показатели интерферонового статуса нарушены более существенно, чем показатели клеточного иммунитета. Установлено, что продукция ИФН α и ИФН β у больных ВПЧ-инфекцией значительно снижена, а общего сывороточного ИФН – повышена [23]. Хотя другие авторы считают, что уровень ИФН α в крови пациентов с CIN не меняется [47].

Установлено что, ИФН α и ИФН β в клетках, инфицированных ВПЧ, повышают уровень продукции мРНК антигенов HLA класса I, при этом не влияют на количество антигенов на клеточной мембране [48].

По сей день остается не ясным вопрос о механизме непосредственного воздействия интерферонов на ВПЧ. Рядом авторов отмечена активация экспрессии генов ИФН ВПЧ, в результате чего отмечалось повышение содержания ИФН в крови пациенток с ВПЧ инфекцией. При этом наибольшую активацию системы ИФН вызывали типы ВПЧ высокого онкологического риска. Дальнейшие исследования о роли цитокинов в регуля-

ции иммунного ответа, направленного против инфекционных и неопластических процессов, предоставляя возможность разработки систем физиологической иммунокоррекции, позволяющих избежать химиотерапии и хирургического вмешательства.

Диагностика ПВИ основана также на использовании молекулярно-генетических методов обнаружения фрагментов генома вируса папилломы человека непосредственно в цервикальных соскобах или биоптатах ткани.

Система HLA является одной из наиболее полиморфных генетических систем, выполняющей в организме человека ряд функций, важнейшими из которых являются генетический контроль иммунного ответа и поддержание иммунного гомеостаза, нарушение которого является основой для развития аутоиммунных заболеваний и развития опухолей. Гены HLA осуществляют генетический контроль взаимодействия всех иммунокомпетентных клеток организма, запуск и реализацию иммунного ответа [32].

Распознавание ВПЧ-антигенов продуктами генов основного комплекса гистосовместимости HLA I и II класса необходимо для элиминации вирусинфицированных клеток. Поскольку гены HLA I и II класса отличаются генетическим полиморфизмом, предполагают, что иммунологическая чувствительность к инфекции ВПЧ генетически предопределена и может быть важна для прогрессии CIN и РШМ. Для изучения полиморфизма системы HLA класса II используется, в основном, анализ особенностей распределения DRB1 гена. Объяснением этого факта может служить значительно более выраженный полиморфизм гена DRB1, по сравнению с DQA1 и DQB1 генами. Гаплотипические сочетания DRB1-DQA1-DQB1, вследствие их еще большей вариабельности, лучше отражают разнообразие HLA-системы. Многочисленные исследования, проведенные в различных популяциях, показали, что среди женщин с CIN и РШМ чаще встречаются женщины с определенными вариантами генов HLA I и II класса. Однако частота распространения того или иного варианта HLA I и II классов варьирует в различных популяциях. Имеются данные об увеличении риска развития рака шейки матки у женщин с антигеном HLA DQw3 (человеческий лейкоцитарный антиген) классов I и II, связанных с им-

мунореактивностью [44]. Увеличение риска развития рака шейки матки при инфицировании ВПЧ 16 типа также описано для женщин с антигеном DRB1*1001, DRB1*1101, DRB1*0401, и DQB1*0301. Снижение риска развития рака шейки матки описано у женщин с антигеном DRB1*0301, DRB1*13, DQB1*0603, DQB1*02, DQB1*06 [36]. Поскольку эти аллели чаще встречаются не только среди больных РШМ, но и у «здоровых» женщин с инфекцией ВПЧ 16-го типа, они, по-видимому, обуславливают длительную персистенцию вируса в организме. Высокие титры ВПЧ 16 у больных раком *in situ* женщин выявляются в течение ряда лет еще до появления цитологических изменений. Таким образом, на начальном этапе инфекции ВПЧ – нарушения в иммунном ответе могут способствовать длительной персистенции вируса в относительно высоких титрах.

Проведенный анализ литературы свидетельствует о нарушении общего иммунного статуса, а именно клеточного звена иммунитета у пациентов с активными проявлениями ПВИ, отмечаются понижения и/или повышения основных его показателей в зависимости от характера течения процесса. Данные нарушения являются косвенным показателем действия триггерных факторов (стрессового, гормонального, наличие хронических инфекций и т.д.). По итогам обследования пациентов с инфекцией и определение иммунологических параметров вируса накапливаются данные, характеризующие особенности вирусного агента, генетические и функциональные особенности макроорганизма, которые помогут определить тактику ведения пациентов с ВПЧ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и иных взаимодействиях. Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

Работа поступила в редакцию: 02.02.2016 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баишкова М.А., Савичева А.М. Папилломавирусная инфекция: Пособие для врачей. – М.: Медицинская книга. – 2002. – 21 с.
2. Грибова С.Н., Хрипунова Г.И. Современные представления об этиологии, патогенезе, методах диагностики и лечения фоновых и предраковых заболеваний шейки матки // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2008. – №2. – С.18-23.
3. Доброхотова Э.Ю., Чернышенко Т.Д., Дорофеева Л.А. Особенности применения Генферона при проведении комплексного лечения фоновых и предраковых заболеваний шейки матки // Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. – 2007. – №3. – С.18-21.
4. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. – М.: Медицинское информационное агентство, 2003. – С.113-127.
5. Зароченцева Н.В. Особенности местного иммунитета шейки матки и беременность // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2007. – №1. – С.19-22.
6. Калинин В.Л. Введение в молекулярную вирусологию – СПб.: СПбГТУ, 2002. – 320 с.
7. Кизей И.Н., Наумчик Г.А., Серeda Н.Б. Современные представления об этиопатогенезе папилломавирусной инфекции // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2010. – №3. – С.10-15.
8. Киселев Ф.Л. Клонирование трансформированных генов папилломы человека типа 18 // Вопросы вирусологии. – 1997. – №6. – С.248-251.
9. Киселев В.И., Киселев О.И. Этиологическая роль вируса папилломы человека в развитии рака шейки матки: генетические и патогенетические механизмы // Цитокины и воспаление. – 2003. – Т. 2. №4. – С.31-35.
10. Климов Е.А. Интеграция вирусов папилломы человека в геном клетки хозяина и патогенез рака шейки матки // Успехи современной биологии. – 2010. – Т. 130. №4. – С.381-389.
11. Костючек И.Н., Миненкова О.А. Диагностика ВПЧ-ассоциированных поражений шейки матки // Справочник заведующего КДЛ. – 2012. – №11. – С.21-24.
12. Кубанов А.А. Содержание интерферона γ , фактора некроза опухоли - α , интерлейкинов-4 и -12 в цервикальном секрете у пациенток с папилломавирусной инфекцией // Вестник дерматологии и венерологии. – 2005. – №2. – С.36-39.
13. Леваков С.А., Кедрова А.Г., Ванке Н.С. и др. Иммунотерапия в комплексном лечении фоновой и предраковой патологии шейки матки // Клиническая практика. – 2010. – №1. – С.48-51.
14. Манькин А.А. Папилломавирусы // Медицинская вирусология / Под ред. Д.К. Львова. – М.: МИА, 2008. – С.269-276.
15. Мелехова Н.Ю. Вирусные инфекции и патология репродукции. – Смоленск, 2008. – 51 с.
16. Минкина О.В. Генитальная папилломавирусная инфекция и возможность ее профилактики // Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. – 2007. – Т. 3. №1. – С.3-10.
17. Олина А.А., Падруль В.М. Местный иммунитет и ло-

кальная иммунотерапия шейки матки // Журнал акушерства и женских болезней. – 2006. – Т. 55. Вып. 4. – С.71-76.

18. Петрухин Д.Д. Врожденное звено иммунитета при урогенитальной патологии: особенности иммунопатогенеза и подходы у фармакологической коррекции // Эффективная фармакотерапия в урологии. – 2009. – №2. – С.30-37.

19. Прилепская В.Н. Папилломавирусная инфекция гениталий // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2008. – №2. – С.2.

20. Прилепская В.Н., Роговская С.И., Межевитинова Е.А. Кольпоскопия: Практическое руководство. – М.: Медицинское информационное агентство, 2006. – 100 с.

21. Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция гениталий: роль интерферонов в патогенезе и лечении // Гинекология. – 2003. – Т. 5. №5. – С.195-198.

22. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека / Под ред. С.В. Петрова, Н.Г. Райхмана. – Казань, 2000. – 287 с.

23. Семенова И.И. Папилломавирусная инфекция: Клинико-иммунологические особенности женщин и методы комбинированной терапии: Автореф. дисс. канд. мед. наук. – СПб., 2005.

24. Семенов Д.М., Занько С.Н., Дмитриченко Т.И. Папилломавирусная инфекция (клинико-патогенетические особенности, лечение, профилактика): учебно-методическое пособие. – СПб.: Диалект, 2008. – 84 с.

25. Сенчук А.Я., Михальский П.А., Рогачева В.П. Показатели местного гуморального иммунитета до и после лечения воспалительных заболеваний шейки матки и влагалища препаратом тержинан // Практикующий врач. – 2004. – №3 – С.40-42.

26. Симбирцев А.С. Цитокины: классификация и биологические функции // Цитокины и воспаление. – 2004. – Т. 3. №2. – С.16-22.

27. Стерн П.Л., Китченер Г.С. Вакцины для профилактики рака шейки матки. – М.: МЕДпресс-информ, 2011. – 192 с.

28. Сухих Г.Т., Ванько Л.В. Иммунология беременности. – М.: Изд-во РАМН, 2003. – 400 с.

29. Уразова Л.Н., Видяева И.Г. Рак шейки матки и вирусы папилломы: этиологические аспекты (обзор литературы) // Сибирский онкологический журнал. – 2009. – №1. – С.64-71.

30. Фролова И.И. Клинико-морфологические исследования дискератоза и неопластических изменений экзоцервикса при сопутствующей гинекологической патологии: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2002. – 19 с.

31. Фролова И.И., Бабиченко И.И., Местергази Г.М. Цервикальные интраэпителиальные неоплазии и дискератозы шейки матки: учебное пособие. – М.: Династия, 2004. – 80 с.

32. Хаитов Р.М., Алексеев Л.П. Система генов HLA и регуляция иммунного ответа // Аллергия, астма и клиническая иммунология. – 2000. – №8. – С.7-16.

33. Шерлинг Н.В. Влияние индукторов интерферона на цитокиновый статус больных папилломавирусной инфекцией гениталий, вызванной вирусом папилломы человека 6-го и 11-го типов // Бюллетень Сибирской медицины. – 2009. – №1. – С.56-60.

34. Barnard P., Payne E., McMillan N.A. The human papillomavirus E7 protein is able to inhibit the antiviral and anti-growth functions of interferon // Virology. – 2000. – Vol. 277. – P.411-419.

35. Bedell M.A., Jones K.H., Laimins L.A. The E6-E7 region of human papillomavirus type 18 is sufficient for transformation of NIH 3T3 and rat-1 cells // J. Virol. – 1987. – Vol. 61. №11. – P.3635-3640.

36. Beskow A.H., Josefsson A.M., Gyllensten U.B. HLA class II alleles associated with infection by HPV16 in cervical cancer in situ // Int J Cancer. – 2001. – Vol. 93. №6. – P.817-822.

37. Buchanan J., Nieland-Fisher N.S. Role of immune Function in human papillomavirus infection // Journal Amer. Ved. Assoc. – 2001. – Vol. 286. №10. – P.1173-1174.

38. Castellsague X., Drudis T., Canadas M.P., et al. Human papillomavirus infection in pregnant women and mother-to-child transmission of genital HPV genotypes: a prospective study in Spain // BMC infectious diseases. – 2009. – Vol. 9. – P.74.

39. Chan S.Y., Delius H., Halpem A.L., et al. Analysis of genomic sequences of 95 papillomavirus types: uniting typing, phylogeny, and taxonomy // J. Virol. – 1995. – Vol. 69. – P.3074-3083.

40. Dambrogio A., Yerly S., Bouzourene H., et al. Human papilloma virus type and recurrence rate after surgical clearance of anal condylomata acuminata // Sexually Transmitted Diseases. – 2009. – Vol. 36. №9. – P.536-540.

41. De Villiers E. M., Bernard H. U., Broker T. Family Papillomaviridae // Virus Taxonomy. Eight Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses / C.M. Fauquet, M.A. Mayo, J. Maniloff, U. Desselberger, L.A. Ball (eds.). – Elsevier Academic Press, 2005. – P.239-253.

42. De Villiers E.M., Fauquet C., Broker T.R., et al. Classification of papillomavirus // Virology. – 2004. – Vol. 324. №1. – P.17-27.

43. Fauquet C.M., Mayo M.A., Maniloff J., et al. Version 4 is based on Virus Taxonomy, Classification and Nomenclature of Viruses, 8th ICTV Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. (EDS) Elsevier / Academic Press. – 2005. – 1259 p.

44. Hildesheim A., Wang S.S. Host and viral genetics and risk of cervical cancer: a review // Virus Res. – 2002. – Vol. 89. №2. – P.229-240.

45. Hu F.L., Yu Y.C. Progress on roll of human papilloma virus (HPV) in oropharyngeal cancer // Fudan University Journal of Medical Sciences. – 2013. – Vol. 40. №4. – P.482-485.

46. Kanodia S., Fahey L., Kast W. Mechanisms used by human papillomaviruses to escape the host immune response // Curr. Cancer Drug Targets. – 2007. – Vol. 7. – P.79-89.

47. Klingelutz A.J., Barber S.A., Smith P.P. Restoration of telomeres in human papillomavirus-immortalized human anogenital epithelial cells // Mol Cell Biol. – 1994. – Vol. 14. №2. – P.961-969.

48. Madeleine M.M., Brumback B., Cushing-Haugen K.L. Human leukocyte antigen class II and cervical cancer risk: a population-based study // J Infect Dis. – 2002. – Vol. 186. №11. – P.1565-1574.

49. Major L., Schroder W.A., Gardner J., et al. Human papilloma virus transformed caski cells constitutively express high levels of functional serpinb2 // Experimental Cell Research. – 2011. – Vol. 317. №3. – P.338-347.

50. Nishimura A., Ono T., Ishimoto A., et al. Mechanism of human papillomavirus E2-mediated repression of viral oncogene expression and cancer cell growth inhibition // J Virol. – 2000. – Vol. 74. – P.3752-3760.

51. Park J.S. Inactivation of interferon regulatory factor-1 tumor suppressor protein by HPV E7 oncoprotein. Implication for the E7-mediated immune evasion macharism in cervical carcinogenesis // J. Biol. Chem. – 2000. – Vol. 275. – P.6764-6769.

52. Rapose A. Human papillomavirus and genital cancer // Indian J. Dermatol. Venerol. Leprol. – 2009. – Vol. 75. №3. – P.236-244.

53. Stanley M.A., Pett M.R., Coleman N. HPV: from infection // Biochem. Soc. Trans. – 2007. – Vol. 35. №6. – P.1456-1460.

54. Stanley M.A. Immune responses to human papillomavirus // Vaccine. – 2006. – Vol. 24. – P.16-22.

55. Zur Hausen H., Ed Howley P.M., Salzman N.P. The papovaviridae. The papillomaviruses. – New York: Plenum, 1987.

56. Zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application // Nat Rev Cancer. – 2002. – Vol. 2. №5. – P.342-350.

REFERENCES

1. Bashmakova M.A., Savicheva A.M. Human papillomavirus infection: A guide for physicians. – Moscow: Medicinskaja Kniga, 2002. – 21 p. (in Russian)

2. Gribova S.N., Khripunova G.I. Current concepts of etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment of background and precancerous cervical disease // Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal. – 2008. – №2. – P.18-23. (in Russian)

3. Dobrokhotova E.Y., Chernyshenko T.D., Dorofeeva L.A.

Features of the application Genferon during complex treatment of background and precancerous cervical disease // Jeffektivnaja farmakoterapija v akusherstve i ginekologii. – 2007. – №3. – P.18-21. (in Russian)

4. Drannik G.N. Clinical Immunology and Allergology. – Moscow: Medicinskoe informacionnoe agentstvo, 2003. – P.113-127. (in Russian)

5. Zarochentseva N.V. Features local cervical immune and

- pregnancy // Rossijskij vestnik akushera-ginekologa. – 2007. – №1. – P.19-22. (in Russian)
6. Kalinin V.L. Introduction to molecular virology – St. Petersburg: SPbGTU, 2002. – 320 p. (in Russian)
7. Kizey I.N., Naumchik G.A., Sereda N.B. Modern understanding of the etiopathogenesis of human papillomavirus infection // Tihookeanskij Medicinskij Zhurnal. – 2010. – №3. – P.10-15. (in Russian)
8. Kiselev F.L. Cloning the transformed genes of human papillomavirus type 18 // Voprosy virusologii. – 1997. – №6. – P.248-251. (in Russian)
9. Kiselev V.I., Kiselev O.I. The etiological role of human papilloma virus in cervical cancer development: genetic and pathogenic mechanisms // Citokiny i vospalenie. – 2003 – Vol. 2. №4. – P.31-35. (in Russian)
10. Klimov E.A. Integration of human papilloma viruses in the host cell genome and pathogenesis of cervical cancer // Uspehi sovremennoj biologii. – 2010. – Vol. 130. №4. – P.381-389. (in Russian)
11. Kostyuchek I.N., Minenkova O.A. Diagnosis of HPV-associated cervical lesions // Spravochnik zavedujushhego KDL. – 2012. – №11. – P.21-24. (in Russian)
12. Kubanov A.A. The content of γ interferon, tumor necrosis factor - alpha, interleukin-4 and -12 in cervical secretions in patients with HPV infection // Vestnik Dermatologii i Venerologii. – 2005. – №2. – P.36-39. (in Russian)
13. Levakov S.A., Kedrov A.G., Vanke N.S., et al. Immunotherapy in the complex treatment of background and precancerous cervical pathology // Klinicheskaja praktika. – 2010. – №1. – P.48-51. (in Russian)
14. Manykin A.A. Papillomaviruses // Medical Virology / Ed. D.K. Lviv. – Moscow, 2008. – P.269-276. (in Russian)
15. Melehova N.Y. Viral infection and pathology of reproduction. – Smolensk, 2008. – 51 p. (in Russian)
16. Minkina O.V. Genital HPV infection and the possibility of its prevention // Sovremennye problemy dermatovenerologii, immunologii i vrachebnoj kosmetologii. – 2007. – Vol. 3. №1. – P.3-10. (in Russian)
17. Olin A.A., Padrul V.M. Local immunity and local cervical immunotherapy // Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznej. – 2006. – Vol. 55. №4. – P.71-76. (in Russian)
18. Petruhin D.D. Innate immunity link with urogenital pathology: immunopathogenesis features and approaches in pharmacological correction // Jeftektivnaja farmakoterapija v urologii. – 2009. – №2. – P.30-37. (in Russian)
19. Prilepskaya V.N. HPV infection is genital // Akusherstvo, ginekologija i reprodukcija. – 2008. – №2. – P.2. (in Russian)
20. Prilepskaya V.N., Rogovskaya S.I., Mezhevitanova E.A. Colposcopy: A Practical Guide. – Moscow: Medicinskoe informacionnoe agentstvo, 2006. – 100 p. (in Russian)
21. Rogovskaya S.I. Genital HPV infection: the role of interferons in the pathogenesis and treatment // Gynecologija. – 2003 – Vol. 5. №5. – P.195-198. (in Russian)
22. Guidelines for the immunohistochemical diagnosis of human tumors. / Ed. S.V. Petrov, N.G. Reichman. – Kazan, 2000. – 287 p. (in Russian)
23. Semena I.I. Human papillomavirus infection: Clinical and immunological features of women and methods of combination therapy: Thesis PhD (Medicine). St. Petersburg, 2005. (in Russian)
24. Semenov D.M., Zanko S.N., Dmitrachenko T.I. Human papillomavirus infection (clinical and pathogenetic features, treatment, prevention): a teaching aid. – St. Petersburg: Dialect, 2008. – 84 p. (in Russian)
25. Senchuk A.Ya., Michalski P.A., Rogachev V.P. Indicators of local humoral immunity before and after the treatment of inflammatory diseases of the cervix and vagina drug tergyan // Praktikujuushij vrach. – 2004. – №3. – P.40-42. (in Russian)
26. Simbirtsev A.S. Cytokines: classification and biological functions // Citokiny i vospalenie. – 2004. – Vol. 3. №2. – P.16-22. (in Russian)
27. Stern P.L., Kitchener G.S. Vaccines for the prevention of cervical cancer. – Moscow: MEDpress – Inform, 2011. – 192 p. (in Russian)
28. Sukhikh G.T., Vanka L.V. Immunology of pregnancy. – Moscow: Publishing of Medical Sciences, 2003 – 400 p. (in Russian)
29. Urazova L.N., Vidyayev I.G. Cervical cancer and papilloma viruses: etiological aspects (review) // Sibirskij onkologicheskij zhurnal. – 2009. – №1. – P.64-71. (in Russian)
30. Frolova I.I. Clinical and morphological studies of dyskeratosis and neoplastic changes ektotserviksa with concomitant gynecological pathology: Thesis PhD (Medicine). – Moscow, 2002. – 19 p. (in Russian)
31. Frolova I.I., Babichenko I.I., Mestergazi G.M. Cervical intraepithelial neoplasia and cervical dyskeratosis: Training allowance. – Moscow: Dynasty, 2004. – 80 p. (in Russian)
32. Khaitov R.M., Alekseev L.P. HLA system genes and regulation of the immune response // Allergija, astma i klinicheskaja immunologija. – 2000. – №8. – P.7-16. (in Russian)
33. Sperling N.V. Effect of interferon inducers on cytokine status of patients with HPV infection of the genitals caused by human papillomavirus 6th and 11th types // Bjulleten' Sibirskoj Meditsiny. – 2009. – №1. – P.56-60. (in Russian)
34. Barnard P., Payne E., McMillan N.A. The human papillomavirus E7 protein is able to inhibit the antiviral and anti-growth functions of interferon // Virology. – 2000. – Vol. 277. – P.411-419.
35. Bedell M.A., Jones K.H., Laimins L.A. The E6-E7 region of human papillomavirus type 18 is sufficient for transformation of NIH 3T3 and rat-1 cells // J. Virol. – 1987. – Vol. 61. №11. – P.3635-3640.
36. Beskow A.H., Josefsson A.M., Gyllensten U.B. HLA class II alleles associated with infection by HPV16 in cervical cancer in situ // Int J Cancer. – 2001. – Vol. 93. №6. – P.817-822.
37. Buchanan J., Nieland-Fisher N.S. Role of immune function in human papillomavirus infection // Journal Amer. Med. Assoc. – 2001. – Vol. 286. №10. – P.1173-1174.
38. Castellsague X., Drudis T., Canadas M.P., et al. Human papillomavirus infection in pregnant women and mother-to-child transmission of genital HPV genotypes: a prospective study in Spain // BMC infections diseases. – 2009. – Vol. 9. – P.74.
39. Chan S.Y., Delius H., Halpem A.L., et al. Analysis of genomic sequences of 95 papillomavirus types: uniting typing, phylogeny, and taxonomy // J. Virol. – 1995. – Vol. 69. – P.3074-3083.
40. Dambrogio A., Yerly S., Bouzourene H., et al. Human papilloma virus type and recurrence rate after surgical clearance of anal condylomata acuminata // Sexually Transmitted Diseases. – 2009. – Vol. 36. №9. – P.536-540.
41. De Villiers E. M., Bernard H. U., Broker T. Family Papillomaviridae // Virus Taxonomy. Eight Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses / C.M. Fauquet, M.A. Mayo, J. Maniloff, U. Desselberger, L.A. Ball (eds.). – Elsevier Academic Press, 2005. – P.239-253.
42. De Villiers E.M., Fauquet C., Broker T.R., et al. Classification of papillomavirus // Virology. – 2004. – Vol. 324. №1. – P.17-27.
43. Fauquet C.M., Mayo M.A., Maniloff J., et al. Version 4 is based on Virus Taxonomy, Classification and Nomenclature of Viruses, 8th ICTV Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. (EDS) Elsevier / Academic Press. – 2005. – 1259 p.
44. Hildesheim A., Wang S.S. Host and viral genetics and risk of cervical cancer: a review // Virus Res. – 2002. – Vol. 89. №2. – P.229-240.
45. Hu F.L., Yu Y.C. Progress on roll of human papilloma virus (HPV) in oropharyngeal cancer // Fudan University Journal of Medical Sciences. – 2013. – Vol. 40. №4. – P.482-485.
46. Kanodia S., Fahey L., Kast W. Mechanisms used by human papillomaviruses to escape the host immune response // Curr. Cancer Drug Targets. – 2007. – Vol. 7. – P.79-89.
47. Klingelutz A.J., Barber S.A., Smith P.P. Restoration of telomeres in human papillomavirus-immortalized human anogenital epithelial cells // Mol Cell Biol. – 1994. – Vol. 14. №2. – P.961-969.
48. Madeleine M.M., Brumback B., Cushing-Haugen K.L. Human leukocyte antigen class II and cervical cancer risk: a population-based study // J Infect Dis. – 2002. – Vol. 186. №11. – P.1565-1574.
49. Major L., Schroder W.A., Gardner J., et al. Human papilloma virus transformed caski cells constitutively express high levels of functional serpinb2 // Experimental Cell Research. – 2011. – Vol. 317. №3. – P.338-347.
50. Nishimura A., Ono T., Ishimoto A., et al. Mechanism of human papillomavirus E2-mediated repression of viral oncogene expression and cancer cell growth inhibition // J Virol. – 2000. – Vol. 74. – P.3752-3760.
51. Park J.S. Inactivation of interferon regulatory factor-1 tumor suppressor protein by HPV E7 oncoprotein. Implication for the E7-mediated immune evasion macharism in cervical carcinogenesis // J. Biol. Chem. – 2000. – Vol. 275. – P.6764-6769.

52. Rapose A. Human papillomavirus and genital cancer // Indian J. Dermatol. Venerol. Leprol. – 2009. – Vol. 75. №3. – P.236-244.
53. Stanley M.A., Pett M.R., Coleman N. HPV: from infection // Biochem. Soc. Trans. – 2007. – Vol. 35. №6. – P.1456-1460.
54. Stanley M.A. Immune responses to human papillomavirus

// Vaccine. – 2006. – Vol. 24. – P.16-22.

55. Zur Hausen H., Ed Howley P.M., Salzman N.P. The papovaviridae. The papillomaviruses. – New York: Plenum, 1987.

56. Zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application // Nat Rev Cancer. – 2002. – Vol. 2. №5. – P.342-350.

Информация об авторах:

Росстальная Марианна Леонтьевна – младший научный сотрудник, г.Ташкент, 100207, Яшнабадский р-н, м-в Тузель-1-39, тел.: (+99894) 6038973, e-mail: marianna.rosstalnaya@mail.ru; Якубович Андрей Игоревич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии с курсом медицинской косметологии, e-mail: divanand@mail.ru; Порсохонова Дэля Фозыловна – д.м.н., старший научный сотрудник, тел.: (+99893) 3808500, e-mail: delya.porsokhonova@mail.ru; Абидов Алишер Маглабходжаевич – к.м.н., главный врач, e-mail: abidali@mail.ru; Исмадова Юлдуз Назимовна – младший научный сотрудник, e-mail: yulduzismatova53@gmail.com.

Information About the Authors:

Rosstalnaya Marianna L. – Junior Researcher of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Dermatology and Venereology MoH RUz, Tashkent, 100207, Yashnabadsky district, in m-Tuzel -1-39, tel. : (+99894) 6038973, e-mail: marianna.rosstalnaya@mail.ru; Yakubovich Andrey I. – DM, Professor, Head of Department of Skin and Venereal Diseases of Irkutsk State Medical University, e-mail: divanand@mail.ru; Porsokhonova Delya F. – DM, Senior Researcher, Tashkent, 100047, st. Toy-Tepa, 2, Apt. 36, tel. : (+99893) 3808500, e-mail: delya.porsokhonova@mail.ru; Abidov Alisher M. – PhD, chief physician of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Dermatology and Venereology MoH RUz, e-mail: abidali@mail.ru; Ismatova Yulduz N. – Junior Researcher, e-mail: yulduzismatova53@gmail.com.

© ПИНСКИЙ С.Б., БЕЛОБОРОДОВ В.А., БАТОРОВЕВ Ю.К., ДВОРНИЧЕНКО В.В. – 2016
УДК 616.43-006-008.6-039.42

РЕДКИЕ ВАРИАНТЫ СИНДРОМА МНОЖЕСТВЕННЫХ ЭНДОКРИННЫХ НЕОПЛАЗИЙ

Семен Борисович Пинский¹, Владимир Анатольевич Белобородов¹,
Юрий Климентьевич Батороев², Виктория Владимировна Дворниченко^{1,2}

(¹Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра общей хирургии с курсом урологии, зав. – д.м.н., проф. В.А. Белобородов, кафедра онкологии и лучевой терапии, зав. – д.м.н., проф. В.В. Дворниченко, ²Иркутская медицинская академия последипломного образования, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра онкологии, зав. – д.м.н., проф. В.В. Дворниченко)

Резюме. Наряду с общепризнанными синдромами множественных эндокринных неоплазий (МЭН)-1, МЭН-2А и МЭН-2Б, на основе выявленных различных вариантов сочетаний эндокринных и неэндокринных опухолей разных локализаций, выявления генетической специфичности ряда известных ранее заболеваний позволило установить новые варианты и МЭН-подобные (MEN-like) формы наследственных заболеваний, генетическая природа которых была идентифицирована только в последние два десятилетия. Приводятся новые варианты наследственных синдромов, ассоциированных с первичным гиперпаратиреозом и аденомами гипофиза, их клинические проявления. Подчеркивается значение молекулярно-генетических исследований для улучшения их диагностики и лечения.

Ключевые слова: синдром МЭН, первичный гиперпаратиреоз, опухоль гипофиза.

RARE VARIANTS OF SYNDROME OF MULTIPLE ENDOCRINE NEOPLASIA

S.B. Pinsky¹, V.A. Beloborodov¹, Y.K. Batoroev², V.V. Dvornichenko^{1,2}
(¹Irkutsk State Medical University; ²Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, Russia)

Summary. Along with the generally recognized syndromes MEN-1, MEN-2A and MEN-2B, on the basis of the various options of identified combinations of endocrine and non-endocrine tumors of different localizations, identifying the genetic specificity of a number of previously known diseases allowed to establish new options and MEN-like forms of hereditary diseases, the genetic nature of which has been identified only in the last two decades. The new versions of hereditary syndromes, associated with primary hyperparathyroidism and pituitary adenomas, their clinical manifestation are presented. The importance of molecular genetics research to improve diagnosis and treatment is shown.

Key words: MEN syndrome, primary hyperparathyroidism, pituitary tumours.

Под синдромом множественная эндокринная неоплазия (МЭН) понимают группу разнородных наследственных заболеваний, передающихся по аутосомно-доминантному типу с высокой степенью пенетрантности гена и варибельной экспрессивностью, при которых отмечается синхронное (чаще метахронное) развитие в двух или более органах эндокринной системы доброкачественных или злокачественных опухолей и других гиперпластических процессов с повышенной продукцией гормонов [9].

Эти заболевания ранее были известны под разными названиями: «множественный эндокринный аденоматоз», «эндокринный полиаденоматоз», «синдром множественных эндокринных опухолей». В последние

десятилетия названия этих заболеваний с общим терминологическим определением «множественные эндокринные неоплазии» и аббревиатурой «МЭН» стали общепризнанными.

Основу всех МЭН-синдромов составили два типа: МЭН-1 (синдром Вермера) и МЭН-2. Позднее, с учетом характерных особенностей клинических проявлений, были выделены 2 сходных, описанных ранее самостоятельных варианта синдрома МЭН-2: МЭН-2А (синдром Сиппла) и МЭН-2Б (синдром Горлинга), генетическая специфичность которых установлена в 1997 г. и 1993 г., соответственно [14]. В структуре МЭН-синдромов эти 3 наиболее изученные и отличные друг от друга варианта считаются классическими.