

СЕМЕЙСТВО КАЛЬЦИТОНИНА И ЭТИОЛОГИЧЕСКОЕ ПРОИСХОЖДЕНИЕ С-КЛЕТОК. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ



© А. Шевз^{1*}, Е.В. Бондаренко¹, К.Ю. Слащук¹, А.К. Эбзеева¹, К.Д. Вихирева², Д.Г. Бельцевич¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

²Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Медуллярный рак щитовидной железы (МРЩЖ) — редкая форма онкологического поражения, происходящая из парафолликулярных, или С-клеток. В настоящее время активно ведутся поиски предикторов течения МРЩЖ и маркеров, способных прогнозировать ответ на лечение. Ключ к пониманию поведения этой опухоли лежит на пересечении эмбриологии и генетики. Несмотря на то, что генетические аспекты развития МРЩЖ детально изучены, вопрос о происхождении С-клеток остается актуальным. На сегодняшний день преобладает теория их эктодермального происхождения, однако в последние годы получены данные об экспрессии у С-клеток факторов, характерных для клеток энтодермального происхождения. Эти данные углубляют понимание их биологической роли и дают основания для дальнейших исследований. С-клетки производят различные белковые пептидные гормоны, включая кальцитонин, а также несколько других. В данной работе акцент сделан на изучении пептидных гормонов семейства кальцитонина (кальцитонин ген-ассоциированный пептид, амилин, адrenomедуллин и интермедин), которые играют важную роль во множестве физиологических процессов организма. Некоторые из этих белков и их рецепторов обнаруживаются в злокачественных опухолях и связаны с менее благоприятным прогнозом. В обзорной статье обобщены сведения о происхождении С-клеток и предшественников кальцитонина, а также других структурно схожих с ним пептидов, в контексте МРЩЖ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: С-клетки; парафолликулярные клетки; медуллярный рак; щитовидная железа.

C-CELLS ETIOLOGY AND CALCITONIN/CGRP FAMILY OF PEPTIDES. LITERATURE REVIEW

© Anastassia Chevais¹, Ekaterina V. Bondarenko¹, Konstantin Yu. Slashchuk¹, Aminat K. Ebzeeva¹, Ksenya D. Vikhireva², Dmitry G. Beltsevich¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Medullary thyroid cancer (MTC) is a rare form of cancer derived from parafollicular or C cells. Currently, there is an active search for predictors of the course of MTC and markers that can predict the treatment response. Understanding the biological characteristics of the tumor requires insights from both embryology and genetics. While the genetic aspects of MTC are relatively well-studied, the embryonic origin of C-cells remains a subject of ongoing investigation. The prevailing hypothesis suggests an ectodermal origin, yet recent studies have identified the expression of markers in C-cells that are typical of cells with endodermal lineage. These data deepen the understanding of their biological role and provide reasons for further research. C-cells produce several essential hormones, including calcitonin, and possess a unique ability to synthesize and secrete other peptide hormones. This article focuses on members of the calcitonin family of hormones — calcitonin gene-related peptide, amylin, adrenomedullin, and intermedin — which regulate critical physiological processes. Some of these hormones and their receptors have been identified in malignant tumors and are associated with poorer prognosis. This review analyzes current findings on the origins of C-cells and calcitonin precursors, along with structurally similar peptides, highlighting their importance in the context of clinical oncology.

KEYWORDS: C-cells; parafollicular cells; medullary cancer; thyroid gland.

ВВЕДЕНИЕ

Первое указание на существование С-клеток восходит к 1876 г., когда E. Cresswell Baber опубликовал данные о выявлении в щитовидной железе (ЩЖ) собак паренхиматозных клеток, которые отличались от обычных фолликулярных [1]. Термин «парафолликулярная» клетка был предложен в 1932 г. Jose Nonidez и с тех пор широко используется в учебниках, хотя это, строго говоря, не-

верно, учитывая тот факт, что С-клетки ЩЖ дополнительно могут располагаться в прослойках соединительной ткани, а иногда и вовсе быть интегрированы с фолликулярным эпителием, т.е. внутрифолликулярно [2, 3]. Лишь в 1966 г. Anthony Pearse предложил наиболее подходящее название — С-клетки, исходя из специфической экспрессии гормона кальцитонина (КТ) [4].

С-клетки составляют меньше 0,1% эпителиальных клеток ЩЖ [5, 6]. В исследовании Das и соавт. выявлено,

*Автор, ответственный за переписку/Corresponding author.



что парафолликулярные клетки плода появляются к 14-й неделе гестации и к 16-й неделе становятся морфологически и функционально зрелыми. Было также обнаружено, что по мере увеличения фолликулов интрафолликулярно расположенные парафолликулярные клетки, первоначально присутствующие группами, смещаются поодиночке между фолликулярными клетками [7]. Гены, участвующие в распределении С-клеток в паренхиме ЩЖ, являются паралогами *Nkx2.1*, *Eya1*, *FRS2α* и *Hox3* [8]. С-клетки могут единично располагаться практически во всех частях ЩЖ, однако наибольшее количество клеток обнаруживается в средней трети долей ЩЖ.

ЭТИОЛОГИЯ

На сегодняшний день вопрос об эмбриологии С-клеток является предметом активных дебатов. Наиболее распространено мнение, что паренхима ЩЖ состоит из фолликулярных клеток энтодермального происхождения и эктодермальных парафолликулярных клеток. С-клетки относятся к клеткам нейроэндокринной системы и берут начало от эктодермы нервного гребня. Предполагается, что во время эмбрионального развития предшественники С-клеток мигрируют к одной из глоточных дуг, где они сливаются с энтодермой (первичной кишкой) и становятся частью ЩЖ. Это суждение основано на факте, что кальцитонин-секретирующие клетки и их гомологичные аналоги у низших позвоночных (у которых присутствуют С-клетки вне ЩЖ) имеют патогмоничные признаки, характеризующие нейроэндокринную систему в целом. У млекопитающих клетки-предшественники мигрируют из вагальной области нервного гребня (прилежащей 1-7-му сомитам), впоследствии дифференцируются серотонинергические клетки в кишечнике и ЩЖ [3, 9]. В кишечнике серотонинергические клетки — это скопление нейронов миентерального сплетения (скопление нервных волокон, расположенных между круговыми и продольными мышцами кишечника); в ЩЖ они расположены в везикулах и приобретают статус эндокринных. В нейронах кишечника и С-клеток ЩЖ имеется один и тот же тип серотонин-связывающего протеина (SBP). Этот факт позволяет предположить, что С-клетки ЩЖ имеют те же физиологические характеристики, что и нейроны кишечника. Они синтезируют полипептидные гормоны, которые способны к активному накоплению предшественников моноаминов и их декарбоксилации, что позволяет относить их к нейроэндокринной системе [3]. Фактически это является основой гипотезы, что все нейроэндокринные клетки имеют происхождение из нервного гребня, однако данная теория была поставлена под сомнение [5].

Суть теории энтодермального происхождения С-клеток состоит в том, что тироксин-продуцирующие фолликулярные клетки и парафолликулярные клетки происходят из зачатка ЩЖ, который возникает в результате соединения глотки и ультимобранхиальных телец (УБТ). УБТ представляет собой скопление эпителиальных клеток глотки, формирующих у взрослых позвоночных (кроме млекопитающих) железы, секретирующие кальцитонин. УБТ формально происходят из пятого глоточного кармана, однако фактически их началом является вентральная часть четвертого глоточного кармана

(поскольку пятый рудиментарен и сливается с четвертым). Четвертый глоточный карман дает начало верхним околотитовидным железам, гортанным хрящам и мышцам, а также УБТ. УБТ мигрируют каудально, проникают в развивающуюся ЩЖ, сливаются с ее зачатком и в итоге дают начало С-клеткам. У немлекопитающих позвоночных и однопроходных УБТ не сливаются с зачатком щитовидной железы, вместо этого остаются как отдельный орган, формируется ультимобранхиальная железа [10]. В свою очередь у млекопитающих С-клетки группируются вокруг гнезд твердых клеток, которые представляют собой остатки УБТ [5].

Первоначально данные о первостепенном значении УБТ в гистогенезе С-клеток основывались на наблюдениях пациентов с синдромом ДиДжорджа. Для данного синдрома характерно дефектное развитие третьего и четвертого глоточных карманов. Длительное время считалось, что данные пациенты вовсе лишены С-клеток ЩЖ. Однако в ходе количественного анализа в исследовании Pueblitz и соавт. было продемонстрировано присутствие С-клеток, хотя и в меньшем количестве, у пациентов с данной патологией. Это побудило авторов предположить наличие какого-то дополнительного источника С-клеток. Было предположено, что этим источником являлась энтодерма ЩЖ, аналогично эндокринным клеткам кишечника и дыхательных путей [11].

Если подойти к этому вопросу с точки зрения молекулярной биологии, заслуживает внимания тот факт, что неизменные и неопластические С-клетки экспрессируют фактор транскрипции ЩЖ, также известный как *Nkx2.1*, *Tcf1* или *T/ebp*. Известно, что *Tcf-1* играет важную роль в регуляции каскада экспрессии генов, участвующих в органогенезе ЩЖ и синтезе ее гормонов [12, 13]. Хотя изначально считалось, что *Tcf1* экспрессируется только в фолликулярных клетках, в работе Mansouri и соавт., а также Meunier и соавт. в ходе иммуногистохимического исследования была выявлена реакция антител в С-клетках [14, 15]. Впоследствии было выявлено, что этот *Tcf-1* важен для дифференцировки и миграции клеток УБТ [16]. В исследовании Johansson и соавт. было продемонстрировано, что эмбриональные С-клетки, как и многие производные энтодермы, коэкспрессируют транскрипционные факторы *Foxa1* и *Foxa2* до того, как происходит их нейроэндокринная дифференцировка. УБТ состоят из однородной популяции *Foxa1*+*Foxa2*+позитивных эпителиальных клеток, которые после слияния зачатков диссеминируются в эмбриональной паренхиме ЩЖ и дифференцируются в С-клетки [17].

Наконец, развитие МРЩЖ обусловлено в большинстве случаев соматическими или зародышевыми мутациями в протоонкогене *RET* [18]. Белок *Ret* естественным образом экспрессируется во всех клетках, происходящих из нервного гребня. Ранее это служило доводом в пользу эктодермального происхождения С-клеток [19]. Однако в дальнейшем была выявлена экспрессия *Ret* и в других тканях, например, в мочеточнике, почке. Было установлено, что *Ret*-зависимые реципрокные сигналы имеют решающее значение для органогенеза почек и *RET*-мутации являются вероятной причиной односторонней агенезии почек, наблюдаемой у части пациентов с МЭН-2А [20]. Более того, глоточная энтодерма была включена в число *Ret*-транскрипт-положительных

тканей, что подтверждается наличием третьего компонента синдрома МЭН-2А — аденомы околощитовидных желез, клетки которых истинно энтодермальные [19, 21]. Таким образом, очевидно, что Ret-опосредованные нарушения клеточного развития при синдроме МЭН-2А не ограничиваются клетками, происходящими из нервного гребня.

Несмотря на вышеперечисленные факторы, научное сообщество по-прежнему склоняется к эктодермальному происхождению всех С-клеток, что на данный момент основывается на исследованиях гетеротрансплантатов цыпленка [44]. Однако следует отметить, что не было проведено ни одного исследования на культурах клеток или гетеротопической трансплантации нервного гребня. Недостаточно изучен и аспект сигнального каскада, который регулируется Ttf1 на ранних этапах развития ЩЖ.

КАЛЬЦИТОНИН

С-клетки не поглощают йод и относятся к нейроэндокринной системе. В отличие от тироцитов С-клетки совмещают синтез белковых пептидных гормонов КТ и соматостатина с образованием нейромедиаторов но-

радреналина и серотонина путем декарбоксилирования тирозина и 5-гидрокситриптофана, предшественников соответствующих нейроаминов [3].

Прогормоном КТ является *прокальцитонин (ПКТ)* — полипептид, который состоит из 116 аминокислот и имеет молекулярную массу 14,5 kDa [40]. Прокальцитонин образуется в результате разделения препрогормона после проникновения в эндоплазматический ретикулум. Далее в клетках прокальцитонин расщепляется под действием конвертазы на три молекулы: N-концевой фрагмент (N-концевой ПКТ), КТ и катакальцин. В свою очередь КТ представляет собой небольшой пептид (32 аминокислоты) с молекулярной массой около 3,6 kDa. КТ человека содержит дисульфидный мостик (между первым и седьмым аминокислотными остатками), N-концевым цистеином и C-концевым пролинамидом [22]. Данный белок кодируется геном *CALC*, расположенным на коротком плече 11-й хромосомы, у которого существует несколько копий — *CALC I (CALCA)* и *CALC II (CALCB)* и др. Альтернативным процессингом РНК первичного транскрипта гена *CALC*, С-клетки генерируют мРНК КТ, а нервные клетки продуцируют мРНК кальцитонин ген-ассоциированного пептида (CGRP) (рис. 1, 2).

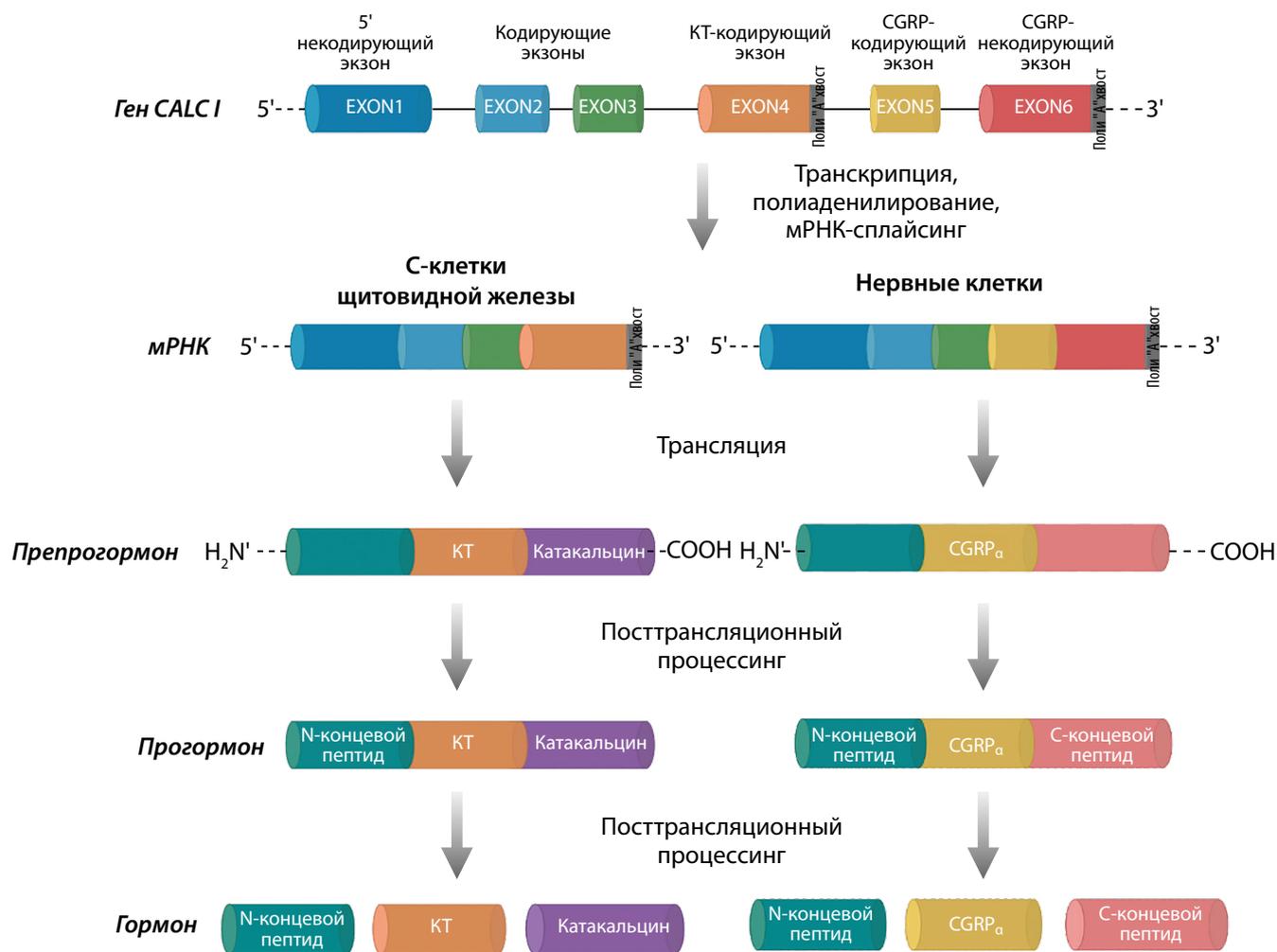


Рисунок 1. Биосинтез кальцитонина и кальцитонин ген-ассоциированного пептида на матрице гена *CALC I* (адаптировано из Russel F и соавт. (2014 г.)).

Ген *CALC I* содержит шесть экзонов: экзоны I–IV входят в состав мРНК предшественника кальцитонина — препрокальцитонина, в то время как препроCGRP кодируется экзонами I–III и V–IV. Альтернативный сплайсинг мРНК *CALC I* является тканеспецифичным: мРНК кальцитонина продуцируется в основном в С-клетках щитовидной железы, тогда как в нервной системе образуется мРНК CGRP α .

CGRP α — кальцитонин ген-ассоциированный пептид; КТ-кальцитонин.

Изображение создано в программе Biorender.com.

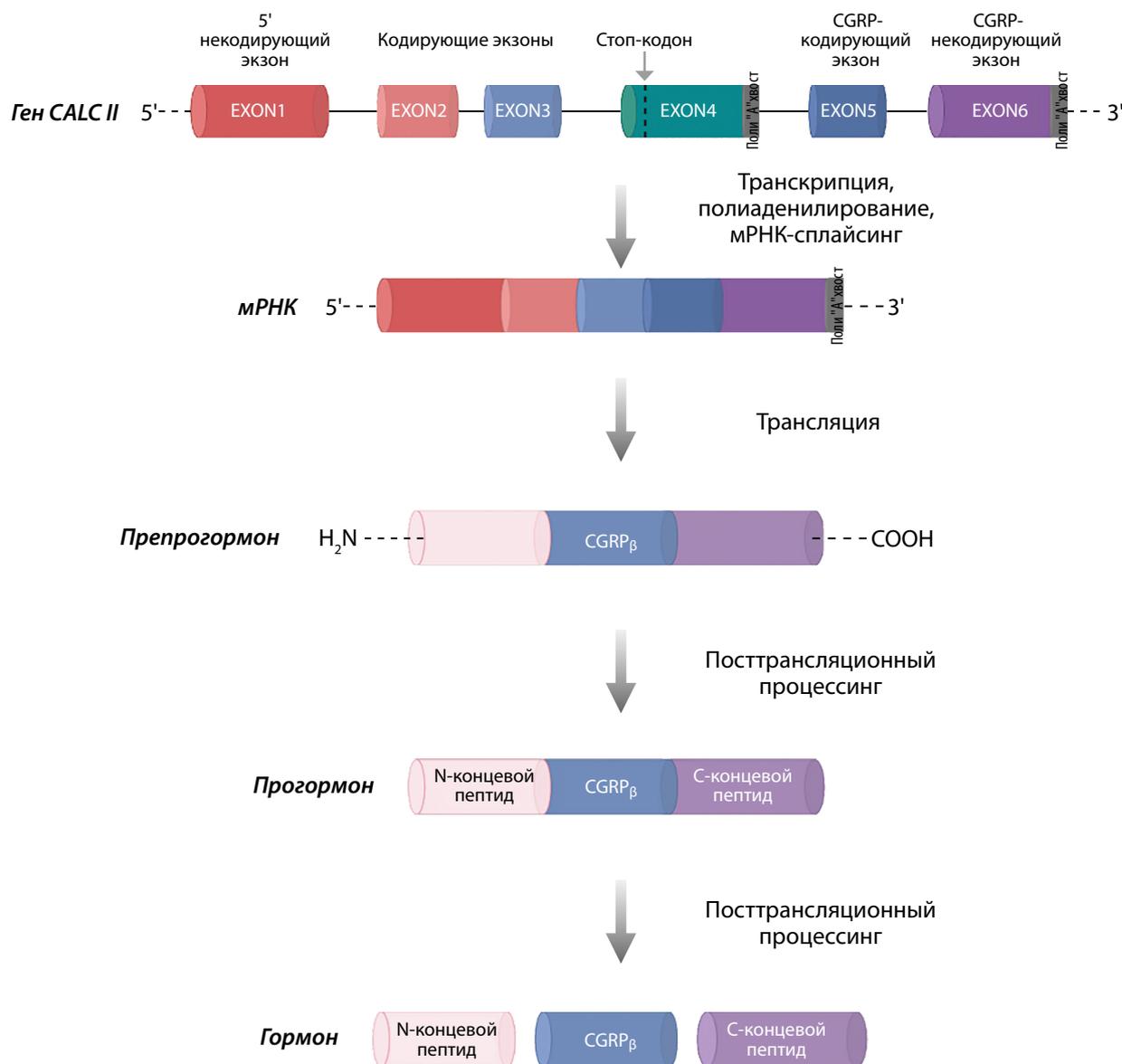


Рисунок 2. Биосинтез кальцитонин ген-ассоциированного пептида β (CGRP_β) на матрице гена *CALC II*.

CGRP_β — кальцитонин ген-ассоциированный пептид; КТ-кальцитонин.
Изображение создано в программе Biorender.com.

Кальцитонин не экспрессируется из *CALC II* из-за наличия стоп-кодона в IV экзоне. При МРЩЖ наблюдается значительное повышение концентрации как КТ и катакальцина, так и CGRP [23, 24].

Секреция КТ С-клетками в первую очередь регулируется кальцием, однако выявлено влияние и других веществ (табл. 1). Необходимо отметить, что представленные литературные данные (табл. 1) датируются 80-90-ми годами прошлого столетия, имеют весьма ограниченную выборку и требуют верификации. Стимуляция выработки КТ происходит при увеличении концентрации ионизированного кальция во внеклеточной жидкости. Уровень секреции КТ и паратгормона обратно зависит друг от друга. Эти два гормона участвуют в регуляции транспорта кальция через клеточные мембраны. КТ снижает интенсивность активного транспорта кальция из клеток, переводя его в связанное состояние. Благодаря этому он осуществляет гормональный контроль кальциевой проницаемости клеточных мембран, содержания и внутриклеточного распределения кальция; именно в этих

процессах кальцитонин взаимодействует с паратгормоном, являясь его антагонистом. Также известно, что кальций-регулирующий гормон катакальцин, синтезирующийся в эквимолярных количествах с КТ, увеличивает гипокальциемическое действие КТ в 5 раз [22, 24].

Физиологическая функция КТ в регуляции обмена кальция пока не до конца ясна. Известно, что удаление ЩЖ (включая С-клетки) у человека и животных не всегда приводит к заметному снижению уровня кальция в крови [33]. На сегодняшний день установлено, что КТ вызывает быстрое снижение уровня кальция в сыворотке крови за счет подавления резорбции костной ткани остеокластами, снижению абсорбции кальция в кишечнике, усилению клиренса и экскреции Ca²⁺, фосфатов, Mg²⁺, K⁺, Na⁺ в почках. В остеокластах КТ ингибирует ферменты, разрушающие костную ткань, активирует деятельность остеобластов. В силу этого тормозится резорбция костного минерала оксиапатита (фосфата кальция, соединенного с гидроксильными группами) и, наоборот, усиливается его отложение в органическом матриксе

Таблица 1. Факторы, регулирующие секрецию кальцитонина

Фактор	Влияние на КТ	Источники
Серотонин	↑	[25]
Глюкагон	↑	[26], [27], [28]
Холецистокинин	↑	[26], [28]
Церулеин	↑	[28]
Соматостатин	↓	[26], [27]
Эстрогены	↑	[29], [30]
Витамин Д3	↓	[31], [32]
Фосфор	↓	[30]

кости. Одновременное уменьшение фосфора в сыворотке крови происходит благодаря снижению мобилизации фосфора из кости и непосредственной стимуляции поглощения фосфора костной тканью [34]. Наряду с этим КТ предохраняет от распада органическую основу костной ткани через стимуляцию синтеза коллагена [35].

В контексте функции С-клеток стоит отметить, что увеличение внеклеточной концентрации кальция способствует секреции С-клетками не только КТ, но и серотонина. Этот биогенный амин играет здесь ту же роль, что и в других клетках нейроэндокринной системы — является «межклеточной сигнальной молекулой» между тироцитами и С-клетками. На мембране парафолликулярных клеток экспрессируются серотониновые рецепторы (5-HT-рецепторы). Образовав комплексы с рецепторами, серотонин способен усиливать метаболизм фосфоинозитидов и способствовать росту содержания кальция в парафолликулярных клетках. В эксперименте Tamig и соавт. представлена последовательность обмена серотонина в клетках ЩЖ. В первые окситриптофан (предшественник серотонина) поглощается С-клетками, где декарбоксилируется. Образовавшийся серотонин присоединяется к кальцитониновым гранулам и, высвобождаясь из С-клеток, поступает в тироциты [25].

ДРУГИЕ ПЕПТИДЫ СЕМЕЙСТВА КАЛЬЦИТОНИНА

Семейство кальцитонина включает группу пептидных гормонов, структурно схожих с КТ: α и β CGRP, амилин, адреномедуллин и интермедин [36].

CGRP или кокальцигенин — убиквитарный белок, который синтезируется многими нейроэндокринными клетками различной локализации. CGRP был наиболее изучен как нейропептид, учитывая его обильную экспрессию в сенсорных нейронах, но он также экспрессируется в ненейрональных клетках. Среди таких источников CGRP — С-клетки щитовидной железы, эпителий легких и дыхательных путей, эндокринные клетки слизистой оболочки тонкого кишечника, хромоаффинные клетки надпочечников, клетки поджелудочной железы и клетки Меркеля в коже. Биологическое значение ненейронального CGRP неясно. Маловероятно, что CGRP обладает значительной эндокринной активностью, с учетом его довольно быстрой деградации в плазме крови человека. Отмечается, что уровень CGRP в плазме крови повышается при определенных условиях, включая сепсис и беременность [37]. CGRP является мощным вазодилататором

периферических и церебральных кровеносных сосудов [38]. Он играет важную роль при нейрогенном воспалении — вызывает расширение сосудов и способствует экссудации жидкости из кровеносных сосудов. Недавно в ходе молекулярно-генетического исследования делеции генов было выявлено, что CGRP является важным физиологическим регулятором костеобразования, влияющим на активность остеобластов [39].

CGRP часто экспрессируется в МРЩЖ, в связи с чем была предпринята попытка измерения CGRP в плазме в качестве дополнительного маркера МРЩЖ. Впоследствии было обнаружено, что изменение данного маркера не имеет преимуществ по сравнению с измерениями КТ при мониторинге прогрессирования заболевания [40]. Так, в исследовании Pacini и соавт. у 18 пациентов с МРЩЖ в неопластической (первичной или метастатической) ткани ИГХ-методом и в плазме крови методом радиоиммуноанализа иммунореактивность КТ была обнаружена в 100% первичных и метастатических МРЩЖ, в то время как CGRP экспрессировался в 66% первичных опухолей и в 73% метастазов [40]. По данным литературы, обнаружена экспрессия данного пептида нейроэндокринной опухолью ЩЖ С-клеточного происхождения (кальцитонин-негативный МРЩЖ) [41–44].

Амилин (АМ) — это полипептидный гормон, который вырабатывается преимущественно β -клетками поджелудочной железы, в меньшей степени в легких, трахее, задних корешковых ганглиях, центральной нервной системе. Он обладает аноректическими свойствами, участвует в физиологическом контроле эвакуаторной функции желудка. Также был выявлен его противоязвенный эффект, вероятно, связанный со стимуляцией высвобождения соматостатина, угнетения секреции гистамина и соляной кислоты. Стимулируя пролиферацию остеобластов и угнетая — остеокластов, АМ снижает уровень кальция в крови (за счет прямого влияния на захват кальция костной тканью) [45].

АМ составляет основу амилоидных накоплений и обозначается как IAPP (Islet amyloid polypeptide) и, вполне вероятно, связан с амилоидозом стромы при МРЩЖ, что подтверждается выявлением его экспрессии в клетках на уровне пептидов. В работе Alevizaki и соавт. сообщается, что мРНК IAPP экспрессируется на уровне белков в крупных опухолях МРЩЖ (>2,8 см), а также в некоторых метастатических лимфатических узлах. Механизмы/факторы, участвующие в активации IAPP-гена и экспрессии IAPP-пептида в тканях МРЩЖ, до сих пор неизвестны.

Выдвинуто предположение, что это может быть связано с факторами транскрипции, участвующими в регуляции генов КТ и IAPP. При этом необходимо отменить отсутствие корреляции между секрециями IAPP и кальцитонина в МРЩЖ [46].

Адреномедуллин (АДМ) обнаруживается преимущественно в сердечно-сосудистой системе (непосредственно в эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудистой стенки), мозговом веществе надпочечников, а также в легких, почках, печени, желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) и в ЦНС [47]. Уровень АДМ в сыворотке крови человека в норме составляет от 10 до 30 пг/мл [48–50]. Повышенный уровень АДМ в сыворотке крови ассоциируется с такими заболеваниями, как хроническая сердечная недостаточность (~50 пг/мл) и сепсис (~33–500 пг/мл) [49, 50]. Основными свойствами АДМ являются, в первую очередь, вазодилатация, диуретический и натрийуретический эффекты, ингибирование апоптоза эндотелиальных клеток, индукции ангиогенеза и др. Было также выявлено, что АДМ и его рецепторы экспрессируются во многих типах злокачественных опухолей и обычно ассоциируются с худшим прогнозом. АДМ и его рецепторы секретируются и экспрессируются не только раковыми клетками, но и стромальными клетками, включая раково-ассоциированные фибробласты (CAFs), опухоль-ассоциированные макрофаги и тучные клетки. Частично через экспрессию АДМ и активацию его рецепторов происходят взаимодействия между раковыми и стромальными клетками, что приводит к изменению микроокружения опухоли. Было показано, что в результате повышения концентрации АДМ происходит пролиферация некоторых раковых клеток *in vitro* и *in vivo*. АДМ позволяет раковым клеткам избегать апоптоза путем повышения регуляции NF- κ B и др. Также было показано, что АДМ активирует молекулы, связанные с инвазией и миграцией опухолевых клеток, включая повышение уровня интегринов $\alpha 5 \beta 1$ и фосфорилирование FAK и паксиллина. Эти факторы приводят к приобретению раковыми клетками таких свойств, как инвазивность и способность метастазирования [51, 52].

Антагонисты АДМ используются при лечении различных видов рака, включая меланому, рак поджелудочной железы, молочной железы, яичников, почек и мезотелиомы. Известно, что антагонисты АДМ оказывают противоопухолевое действие, снижая пролиферацию опухолевых клеток, ангиогенез, лимфангиогенез, проопухолевую дифференцировку макрофагов и пролиферации миеломоноцитарных клеток [51, 52]. Однако на сегодняшний день не изучена роль АДМ в биологии МРЩЖ, а также отсутствуют данные о механизмах, регулирующих экспрессию и функцию АДМ-рецепторов, хотя они представляют собой большой интерес при поиске новых вариантов противоопухолевой терапии при МРЩЖ.

Интермедин (адреномедуллин 2) еще один представитель семейства кальцитонина, который экспрессируется в различных тканях, таких как мозг, сердце, почки, печень, легкие, слюнные, щитовидная и поджелудочная железы и др. [53]. Его экспрессия в плазме крови относительно невелика, ее уровень составляет от 100 до 200 пг/мл [54, 55]. Как потенциальный сосудистый регулятор, интермедин играет важную роль в регулировании системной гемодинамики и электролитного баланса,

а также в защите от ишемического повреждения и окислительного стресса. Повышенная проницаемость сосудов и цитокиновый шторм — две типичные патологические характеристики сепсиса. Xiao и соавт. обнаружили, что интермедин может обеспечить защиту от повреждения органов, вызванного повышенной проницаемостью сосудов и воспалительной реакцией, увеличивая транспорт кислорода, улучшая перфузию тканей и повышая сократительную способность миокарда, а также снижает экспрессию основных факторов воспаления при сепсисе (интерлейкин — 1β) [56].

Впервые в 2008 г. было установлено, что уровень экспрессии интермедина повышен у пациентов с опухолями надпочечников [57]. Впоследствии было обнаружено, что по мере увеличения злокачественности гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) экспрессия интермедина также возрастает. Примечательно, что данный пептид преимущественно обнаруживается вблизи кровеносных сосудов опухоли [58]. Так, в исследовании Wang и соавт. показано, что интермедин может регулировать экспрессию рецепторного комплекса CLR и β -аррестина1/Src, способствуя их транслокации в цитоплазму для активации сигнального пути ERK1/2. Эта активация может способствовать созреванию опухолевых кровеносных сосудов и улучшению перфузии крови. В работе Xiao и соавт. продемонстрировано, что интермедин стимулирует метастазирование и инвазию ГЦК через активацию сигнального каскада ERK1/2-EGR1/DDIT3 [59]. Исследования показали, что данный пептид увеличивает синтез фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и рецептора VEGF-2 (VEGFR-2) [60]. IMD может напрямую активировать фосфорилирование VEGFR-2 через CGRP-рецепторы или AM-рецепторы, обеспечивая дополнительный механизм про-ангиогенеза [61]. Кроме того, Lu и соавт. сообщили, что уровень интермедина в периферической крови пациентов с раком молочной железы был значительно выше по сравнению с контрольной группой, что коррелировало с более низкой 5-летней и общей выживаемостью, а также с повышенной частотой рецидивов [62].

На сегодняшний день существует ограниченное количество исследований, посвященных экспрессии интермедина и его рецепторов в клетках ЩЖ. В работе Nagasaki и соавт. была выявлена экспрессия интермедина как в нормальной ткани ЩЖ, так и при болезни Грейвса. Однако между этими состояниями наблюдались различия в иммунореактивном статусе. В нормальной ЩЖ иммунореактивность к интермеду была преимущественно ограничена фолликулярными клетками, активирующимися под воздействием тиреотропного гормона. При болезни Грейвса иммунореактивность носила более диффузный характер, что может указывать на особенности патологического процесса [63]. На сегодняшний день роль данного пептида в течении злокачественных опухолей ЩЖ не исследовалась.

Рецепторы пептидов семейства кальцитонина представляют собой два трансмембранных рецептора, связанных с G-белком: рецептор кальцитонина (CTR) и рецептор, подобный рецептору кальцитонина (CLR), которые могут димеризоваться с тремя различными одиночными трансмембранными белками, относящимися к семейству RAMP. Данные рецепторы обнаруживаются в костях, почках, центральной нервной системе, клетках

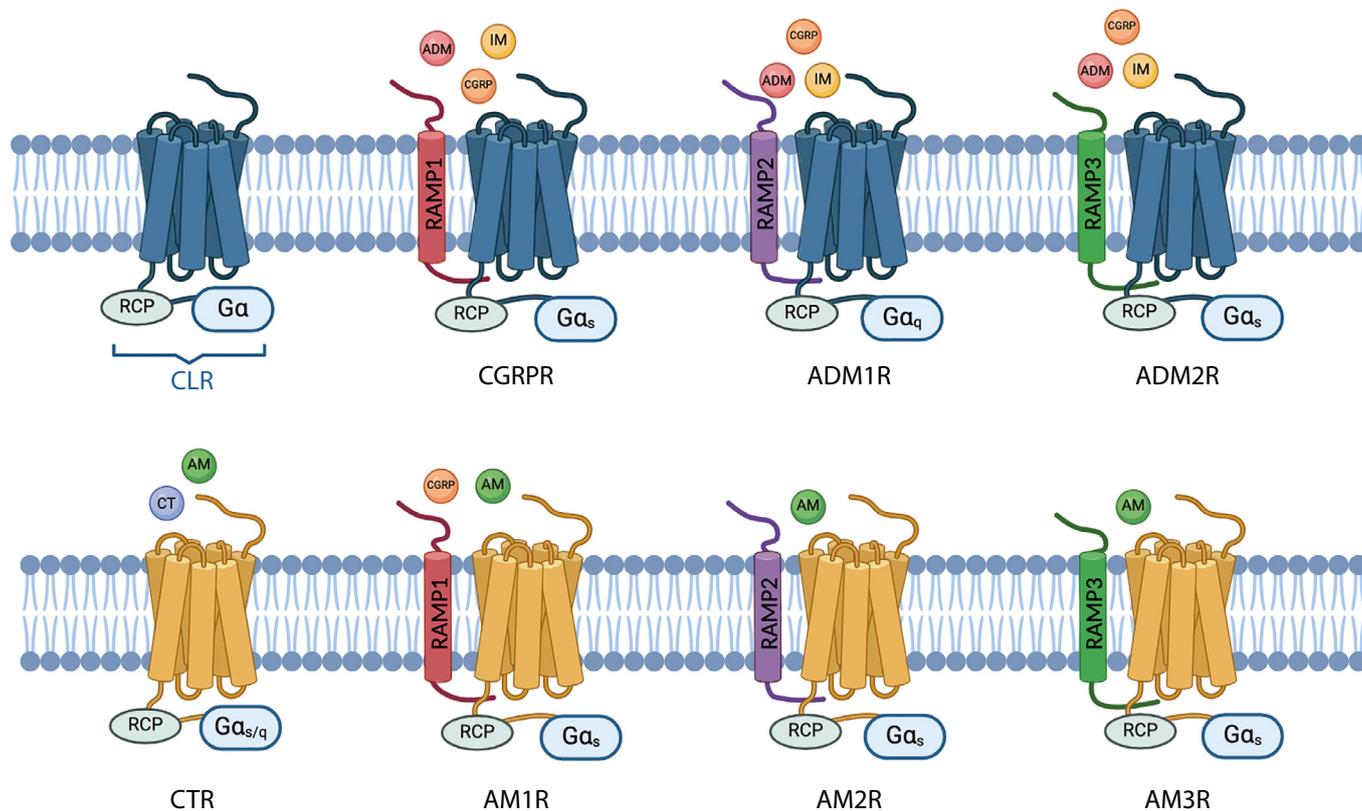


Рисунок 3. Рецепторы семейства кальцитонина, лиганды и их аффинность.

Лиганды (пептидные гормоны) обозначены сферами (близость к рецептору демонстрирует их относительную силу воздействия — чем ближе к сайту связывания рецептора, тем больше аффинность). ADM — аденомедуллин; ADM1R — рецептор аденомедулина-1; ADM2R — рецептор аденомедулина-2 (интермедина); AM — амилин; AM1R — рецептор амилина-1; AM2R — рецептор амилина-2; AM3R — рецептор амилина-3; CGRP — кальцитонин ген-ассоциированный пептид; CGRPR — рецептор кальцитонин ген-ассоциированного пептида; CLR — рецептор, подобный рецептору кальцитонина; CT — кальцитонин; CTR — рецептор кальцитонина; Ga — альфа субъединица G-белка; RAMP1, 2, 3 — трансмембранные белки, относящиеся к семейству RAMP 1, 2, 3 типа; RCP — рецептор-связанный белок (receptor coupling protein). Изображение создано в программе Biorender.com.

желудочно-кишечного тракта, нейроэндокринных клетках легких [64]. Существуют сплайс-варианты рецептора CTR (в зависимости от RAMP); они, в свою очередь, приводят к появлению вариантов рецептора амилина 1, 2, 3 типа (AM1R, AM2R, AM3R). В свою очередь существует два рецептора ADM — рецептор аденомедулина-1 (ADM1R) и рецептор аденомедулина-2 (ADM2R), которые образованы гетеромерами CLR/RAMP2 и CLR/RAMP3 соответственно. CLR/RAMP1 образует рецептор CGRP (CGRPR), с которым AM связывается слабее, чем с ADM1R и ADM2R. Рецепторы и их лиганды представлены на рис. 3. Дисрегуляция работы ADM1R и ADM2R может привести к каскаду взаимодействий между раковыми и стромальными клетками, что приводит к модуляции микросреды, развивающей опухоли [51, 52].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выработка и секреция КТ в ответ на повышение уровня кальция в сыворотке крови остается единственной четко определенной ролью С-клетки ЩЖ. Конкретная привязка С-клетки к происхождению МРЩЖ послужила основным стимулом для понимания биологии этой клетки. К сожалению, мало что известно о других возможных физиологических ролях С-клетки и механизмах, лежащих в основе ее принадлежности к RET-опосредованному онкогенезу. Последние фундаментальные исследования поставили под сомнение

происхождение данных клеток, при этом еще раз подчеркнули тесную взаимосвязь с фолликулярным эпителием, имеющим иной гистогенез.

Продолжается поиск предикторов течения заболевания, а также маркеров ответа на лечение. Несмотря на агрессивность этой формы рака ЩЖ, встречаются и индолентные случаи заболевания. Особенно важным представляется проведение комплексной оценки биологии и характера агрессивности МРЩЖ, включающей анализ не только морфологических и иммуногистохимических характеристик, но и молекулярно-генетических маркеров опухоли. С учетом многообразия клинических форм МРЩЖ представляется перспективным исследование характера и степени секреции предшественников КТ, а также ряда других гормонов семейства КТ. На данный момент проведено лишь ограниченное количество исследований, что не позволяет сделать однозначные выводы. В клинической практике корреляция между опухолевой нагрузкой и уровнем базального КТ не всегда наблюдается. Причины этого явления остаются не до конца понятными. Возможно, это связано с вариабельностью биологического поведения опухоли, различиями в секреции предшественников КТ или влиянием других факторов, которые пока не были учтены. Неясно, почему у некоторых пациентов с минимальной опухолевой массой могут наблюдаться высокие уровни КТ, в то время как у других, даже при значительной опухолевой нагрузке, уровни этого гормона остаются

относительно низкими. Это указывает на необходимость дальнейших исследований, направленных на выявление дополнительных маркеров и факторов, которые могли бы улучшить прогнозирование течения заболевания и эффективность его лечения.

Проведенные исследования позволяют предположить, что пептиды семейства кальцитонина могут играть значимую роль в прогрессировании различных злокачественных новообразований, способствуя выживанию и инвазии раковых клеток. Тем не менее дальнейшие исследования необходимы для более точного выяснения механизмов их участия в опухолевом процессе, в частности при МРЦЖ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (грант №075-15-2022-310 от 20 апреля 2022 г.)

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Baber EC. XXI. Contributions to the minute anatomy of the thyroid gland of the dog. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London*. 1876;166:557-568. doi: <https://doi.org/10.1098/rstl.1876.0021>
2. Nonidez JF. The origin of the "parafollicular" cell, a second epithelial component of the thyroid gland of the dog. 1932;49(3):479-505. doi: <https://doi.org/10.1002/aja.1000490307>
3. Лычкова А.Э. Нервная регуляция функции щитовидной железы // *Вестник Российской академии медицинских наук*. — 2013. — Т.68. — №6. — С.49-55. [Lychkova AE. Nervous regulation of thyroid function. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2013;68(6):49-55. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15690/vramn.v68i6.673>
4. Pearse AG. 5-hydroxytryptophan uptake by dog thyroid 'C' cells, and its possible significance in polypeptide hormone production. *Nature*. 1966;211(5049):598-600. doi: <https://doi.org/10.1038/211598a0>
5. Nilsson M, Williams D. On the Origin of Cells and Derivation of Thyroid Cancer: C Cell Story Revisited. *Eur Thyroid J*. 2016;5(2):79-93. doi: <https://doi.org/10.1159/00044733>
6. Grevellec A, Tucker AS. The pharyngeal pouches and clefts: Development, evolution, structure and derivatives. *Semin Cell Dev Biol*. 2010;21(3):325-332. doi: <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2010.01.022>
7. Das SS, Mishra S, Kaul JM. Development of Parafollicular Cells and their Relationship with Developing Thyroid Follicles in Human Foetuses. *J Clin Diagn Res*. 2017;11(7):AC01-AC04. doi: <https://doi.org/10.7860/JCDR/2017/26211.10225>
8. Kameda Y. Cellular and molecular events on the development of mammalian thyroid C cells. *Dev Dyn*. 2016;245(3):323-341. doi: <https://doi.org/10.1002/dvdy.24377>
9. Russo AF, Clark MS, Durham PL. Thyroid parafollicular cells. An accessible model for the study of serotonergic neurons. *Mol Neurobiol*. 1996;13(3):257-276. doi: <https://doi.org/10.1007/BF02740626>
10. Adams A, Mankad K, Offiah C, Childs L. Branchial cleft anomalies: a pictorial review of embryological development and spectrum of imaging findings. *Insights Imaging*. 2016;7(1):69-76. doi: <https://doi.org/10.1007/s13244-015-0454-5>
11. Pueblitz S, Weinberg AG, Albores-Saavedra J. Thyroid C cells in the DiGeorge anomaly: a quantitative study. *Pediatr Pathol*. 1993;13(4):463-473. doi: <https://doi.org/10.3109/15513819309048236>
12. De Felice M, Di Lauro R. Thyroid development and its disorders: genetics and molecular mechanisms. *Endocr Rev*. 2004;25(5):722-746. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2003-0028>
13. Damante G, Tell G, Di Lauro R. A unique combination of transcription factors controls differentiation of thyroid cells. *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol*. 2001;66:307-356. doi: [https://doi.org/10.1016/s0079-6603\(00\)66033-6](https://doi.org/10.1016/s0079-6603(00)66033-6)
14. Mansouri A, Chowdhury K, Gruss P. Follicular cells of the thyroid gland require Pax8 gene function. *Nat Genet*. 1998;19(1):87-90. doi: <https://doi.org/10.1038/ng0598-87>
15. Meunier D, Aubin J, Jeannotte L. Perturbed thyroid morphology and transient hypothyroidism symptoms in Hoxa5 mutant mice. *Dev Dyn*. 2003;227(3):367-378. doi: <https://doi.org/10.1002/dvdy.10325>
16. Kusakabe T, Hoshi N, Kimura S. Origin of the ultimobranchial body cyst: T/ebp/Nkx2.1 expression is required for development and fusion of the ultimobranchial body to the thyroid. *Dev Dyn*. 2006;235(5):1300-1309. doi: <https://doi.org/10.1002/dvdy.20655>
17. Johansson E, Andersson L, Örnros J, et al. Revising the embryonic origin of thyroid C cells in mice and humans. *Development*. 2015;142(20):3519-3528. doi: <https://doi.org/10.1242/dev.126581>
18. Gimenez-Roqueplo AP, Robledo M, Dahia PLM. Update on the genetics of paragangliomas. *Endocr Relat Cancer*. 2023;30(4):e220373. doi: <https://doi.org/10.1530/ERC-22-0373>
19. Pachnis V, Mankoo B, Costantini F. Expression of the c-ret proto-oncogene during mouse embryogenesis. *Development*. 1993;119(4):1005-1017. doi: <https://doi.org/10.1242/dev.1194.1005>
20. Hibi Y, Ohye T, Ogawa K, et al. A MEN2A family with two asymptomatic carriers affected by unilateral renal agenesis. *Endocr J*. 2014;61(1):19-23. doi: <https://doi.org/10.1507/endocrj.ej13-0335>
21. Jha S, Simonds WF. Molecular and Clinical Spectrum of Primary Hyperparathyroidism. *Endocr Rev*. 2023;44(5):779-818. doi: <https://doi.org/10.1210/edrv/bnad009>
22. Inzerillo AM, Zaidi M, Huang CL. Calcitonin: physiological actions and clinical applications. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2004;17(7):931-940. doi: <https://doi.org/10.1515/jpem.2004.17.7.931>
23. Wimalawansa SJ. Calcitonin gene-related peptide and its receptors: molecular genetics, physiology, pathophysiology, and therapeutic potentials. *Endocr Rev*. 1996;17(5):533-585. doi: <https://doi.org/10.1210/edrv-17-5-533>
24. Ali-Rachedi A, Varndell IM, Facer P, et al. Immunocytochemical localisation of katacalcin, a calcium-lowering hormone cleaved from the human calcitonin precursor. *J Clin Endocrinol Metab*. 1983;57(3):680-682. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem-57-3-680>
25. Tamir H, Hsiung SC, Yu PY, et al. Serotonergic signalling between thyroid cells: protein kinase C and 5-HT2 receptors in the secretion and action of serotonin. *Synapse*. 1992;12(2):155-168. doi: <https://doi.org/10.1002/syn.890120209>
26. Raue F, Zink A, Scherübl H. Regulation of calcitonin secretion in vitro. *Horm Metab Res*. 1993;25(9):473-476. doi: <https://doi.org/10.1055/s-2007-1002152>
27. Zink A, Scherübl H, Raue F, Ziegler R. Somatostatin acts via a pertussis toxin-sensitive mechanism on calcitonin secretion in C-cells. *Henry Ford Hosp Med J*. 1992;40(3-4):289-292
28. Austin LA, Heath H 3rd. Calcitonin: physiology and pathophysiology. *N Engl J Med*. 1981;304(5):269-278. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM1981101293040505>
29. Stevenson JC, Abeyasekera G, Hillyard CJ, et al. Calcitonin and the calcium-regulating hormones in postmenopausal women: effect of oestrogens. *Lancet*. 1981;1(8222):693-695. doi: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(81\)91973-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(81)91973-5)
30. Catherwood BD, Onishi T, Deftos LJ. Effect of estrogens and phosphorus depletion on plasma calcitonin in the rat. *Calcif Tissue Int*. 1983;35(4-5):502-507. doi: <https://doi.org/10.1007/BF02405084>
31. Zabel M. Parafollicular cells of the rat thyroid gland after treatment with vitamin D. *Acta Anat (Basel)*. 1984;118(1):18-22. doi: <https://doi.org/10.1159/000145816>
32. Fernández-Santos JM, Utrilla JC, Conde E, Hevia A, Loda M, Martín-Lacave I. Decrease in calcitonin and parathyroid hormone mRNA levels and hormone secretion under long-term hypervitaminosis D3 in rats. *Histol Histopathol*. 2001;16(2):407-414. doi: <https://doi.org/10.14670/HH-16.407>

33. Deftos LJ, Weisman MH, Williams GW, et al. Influence of age and sex on plasma calcitonin in human beings. *N Engl J Med*. 1980;302(24):1351-1353. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM198006123022407>
34. Ахполова В.О., Брин В.Б. Обмен кальция и его гормональная регуляция. // Журнал фундаментальной медицины и биологии. — 2017. — №2. — С.38–46. [Akhpolova VO, Brin VB. Calcium exchange and its hormonal regulation. *Zurnal fundamental'noj mediciny i biologii*. 2017;2:38–46. (In Russ.)]
35. Maleitzke T, Hildebrandt A, Dietrich T, et al. The calcitonin receptor protects against bone loss and excessive inflammation in collagen antibody-induced arthritis. *iScience*. 2021;25(1):103689. doi: <https://doi.org/10.1016/j.isci.2021.103689>
36. Hay DL, Garelja ML, Poyner DR, Walker CS. Update on the pharmacology of calcitonin/CGRP family of peptides: IUPHAR Review 25. *Br J Pharmacol*. 2018;175(1):3-17. doi: <https://doi.org/10.1111/bph.14075>
37. Russo AF, Hay DL. CGRP physiology, pharmacology, and therapeutic targets: migraine and beyond. *Physiol Rev*. 2023;103(2):1565-1644. doi: <https://doi.org/10.1152/physrev.00059.2021>
38. Дубенко О.Е. Кальцитонин-ген-связанный пептид при мигрени: патогенетический фактор и терапевтическая мишень (обзор) // *Международ. неврол. журн.; МНЖ*. — 2018. — №2 (96). — С.38–44. [Dubenko OYe. Calcitonin gene-related peptide in migraine: the pathogenetic factor and therapeutic target (review). *International neurological journal*. 2018;2 (96):38–44. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.2.96.2018.130481>
39. Lerner UH. Deletions of genes encoding calcitonin/alpha-CGRP, amylin and calcitonin receptor have given new and unexpected insights into the function of calcitonin receptors and calcitonin receptor-like receptors in bone. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2006;6(1):87-95
40. Pacini F, Fugazzola L, Basolo F, Elisei R, Pinchera A. Expression of calcitonin gene-related peptide in medullary thyroid cancer. *J Endocrinol Invest*. 1992;15(7):539-542. doi: <https://doi.org/10.1007/BF03348802>
41. Nakazawa T, Cameselle-Teijeiro J, Vinagre J, et al. C-cell-derived calcitonin-free neuroendocrine carcinoma of the thyroid: the diagnostic importance of CGRP immunoreactivity. *Int J Surg Pathol*. 2014;22(6):530-535. doi: <https://doi.org/10.1177/1066896914525228>
42. Parmer M, Milan S, Torabi A. Calcitonin-Negative Neuroendocrine Tumor of the Thyroid. *Int J Surg Pathol*. 2017;25(2):191-194. doi: <https://doi.org/10.1177/1066896916670989>
43. Kasajima A, Cameselle-Teijeiro J, Loidi L, et al. A Calcitonin Non-producing Neuroendocrine Tumor of the Thyroid Gland. *Endocr Pathol*. 2016;27(4):325-331. doi: <https://doi.org/10.1007/s12022-016-9416-9>
44. Brutsaert EF, Gersten AJ, Tassler AB, Surks MI. Medullary thyroid cancer with undetectable serum calcitonin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(2):337-341. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-3095>
45. Волков В.П. Новые панкреатические гормоны: амилин (обзор литературы) // *Universum: медицина и фармакология: электрон. научн. журн.* — 2014. — № 11 (12). [Volkov VP. Novy'e pankreaticheskie gormony': amilin (obzor literatury'). *Universum: medicina i farmakologiya: e'lektron. nauchn. zhurn*. 2014;11(12). (In Russ.)] Доступно по: <https://universum.com/ru/med/archive/item/1721>
46. Alevizaki M, Grigorakis SI, Tseleni-Balafouta S, et al. High plasma amylin/islet amyloid polypeptide levels in patients with residual medullary thyroid carcinoma after total thyroidectomy. *Eur J Endocrinol*. 2001;145(5):585-589. doi: <https://doi.org/10.1530/eje.0.1450585>
47. Sugo S, Minamino N, Shoji H, et al. Production and secretion of adrenomedullin from vascular smooth muscle cells: augmented production by tumor necrosis factor-alpha. *Biochem Biophys Res Commun*. 1994;203(1):719-726. doi: <https://doi.org/10.1006/bbrc.1994.2241>
48. Kohno M, Hanehira T, Kano H, et al. Plasma adrenomedullin concentrations in essential hypertension. *Hypertension*. 1996;27(1):102-107. doi: <https://doi.org/10.1161/01.hyp.27.1.102>
49. Jougasaki M, Wei CM, McKinley LJ, Burnett JC Jr. Elevation of circulating and ventricular adrenomedullin in human congestive heart failure. *Circulation*. 1995;92(3):286-289. doi: <https://doi.org/10.1161/01.cir.92.3.286>
50. Chen YX, Li CS. Prognostic value of adrenomedullin in septic patients in the ED. *Am J Emerg Med*. 2013;31(7):1017-1021. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2013.03.017>
51. Jailani ABA, Bigos KJA, Avgoustou P, et al. Targeting the adrenomedullin-2 receptor for the discovery and development of novel anti-cancer agents. *Expert Opin Drug Discov*. 2022;17(8):839-848. doi: <https://doi.org/10.1080/17460441.2022.2090541>
52. Fischer JP, Els-Heindl S, Beck-Sickinger AG. Adrenomedullin - Current perspective on a peptide hormone with significant therapeutic potential. *Peptides*. 2020;131:170347. doi: <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2020.170347>
53. Yang Z, Li H, Wu P, et al. Multi-biological functions of intermedin in diseases. *Front Physiol*. 2023;14:1233073. doi: <https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1233073>
54. García-Ponce A, Cháñez Paredes S, Castro Ochoa KF, Schnoor M. Regulation of endothelial and epithelial barrier functions by peptide hormones of the adrenomedullin family. *Tissue Barriers*. 2016;4(4):e1228439. doi: <https://doi.org/10.1080/21688370.2016.1228439>
55. DHay DL, Walker CS, Poyner DR. Adrenomedullin and calcitonin gene-related peptide receptors in endocrine-related cancers: opportunities and challenges. *Endocr Relat Cancer*. 2010;18(1):C1-C14. doi: <https://doi.org/10.1677/ERC-10-0244>
56. Xiao F, Wang D, Kong L, et al. Intermedin protects against sepsis by concurrently re-establishing the endothelial barrier and alleviating inflammatory responses. *Nat Commun*. 2018;9(1):2644. doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-018-05062-2>
57. Morimoto R, Satoh F, Murakami O, et al. Expression of adrenomedullin 2/intermedin in human adrenal tumors and attached non-neoplastic adrenal tissues. *J Endocrinol*. 2008;198(1):175-183. doi: <https://doi.org/10.1677/JOE-08-0103>
58. Guo X, Schmitz JC, Kenney BC, Uchio EM, Kulkarni S, Cha CH. Intermedin is overexpressed in hepatocellular carcinoma and regulates cell proliferation and survival. *Cancer Sci*. 2012;103(8):1474-1480. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2012.02341.x>
59. Xiao F, Li H, Feng Z, et al. Intermedin facilitates hepatocellular carcinoma cell survival and invasion via ERK1/2-EGR1/DDIT3 signaling cascade. *Sci Rep*. 2021;11(1):488. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-80066-x>
60. Smith RS Jr, Gao L, Bledsoe G, Chao L, Chao J. Intermedin is a new angiogenic growth factor. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2009;297(3):H1040-H1047. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00404.2009>
61. Cai Y, Xu MJ, Teng X, et al. Intermedin inhibits vascular calcification by increasing the level of matrix gamma-carboxyglutamic acid protein. *Cardiovasc Res*. 2010;85(4):864-873. doi: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvp366>
62. Lu YM, Zhong JB, Wang HY, Yu XF, Li ZQ. The prognostic value of intermedin in patients with breast cancer. *Dis Markers*. 2015;2015:862158. doi: <https://doi.org/10.1155/2015/862158>
63. Nagasaki S, Fukui M, Asano S, et al. Induction of adrenomedullin 2/intermedin expression by thyroid stimulating hormone in thyroid. *Mol Cell Endocrinol*. 2014;395(1-2):32-40. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2014.07.008>
64. Masi L, Brandi ML. Calcitonin and calcitonin receptors. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2007;4(2):117-122

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

*Шевэ Анастасия, к.м.н. [Anastassia Chevais, MD, PhD]; адрес: Россия, 117292, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117292, Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5592-4794>; eLibrary SPIN: 2459-0540; e-mail: anastassia93@gmail.com

Бондаренко Екатерина Владимировна, к.м.н. [Ekaterina V. Bondarenko, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2122-2297>; eLibrary SPIN: 3564-7654; e-mail: bondarenko.ekatwrina@gmail.com

Слащук Константин Юрьевич, к.м.н. [**Konstantin Yu. Slashchuk**, MD, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3220-2438>; eLibrary SPIN: 3079-8033; e-mail: slashuk911@gmail.com

Эбзеева Аминат Канаматовна [**Aminat K. Ebzeeva**, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3951-4338>;

e-mail: ebzeeva3007@gmail.com

Вихирева Ксения Денисовна, студент [**Kseniya D. Vikhireva**, student]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-1713-0314>;

e-mail: kseniya.vikhireva@gmail.com

Бельцевич Дмитрий Германович, д.м.н., профессор [**Dmitry G. Beltsevich**, MD, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7098-4584>; eLibrary SPIN: 4475-6327; e-mail: belts67@gmail.com

ИНФОРМАЦИЯ:

Рукопись получена: 18.11.2024. Рукопись одобрена: 24.12.2024. Received: 18.11.2024. Accepted: 24.12.2024.

ЦИТИРОВАТЬ:

Шевэ А., Бондаренко Е.В., Слащук К.Ю., Эбзеева А.К., Вихирева К.Д., Бельцевич Д.Г. Семейство кальцитонина и этиологическое происхождение С-клеток. Обзор литературы // *Клиническая и экспериментальная тиреология*. — 2024. — Т. 20. — №3. — С. 4-13. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12805>

TO CITE THIS ARTICLE:

Chevais A, Bondarenko EV, Slashchuk KYu, Ebzeeva AK, Vikhireva KD, Beltsevich DG. C-cells etiology and calcitonin/CGRP family of peptides. Literature review. *Clinical and experimental thyroidology*. 2024;20(3):4-13. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12805>