

**Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

ТАРАСОВА Татьяна Сергеевна

**МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ
СЕМЕЙНЫХ АДЕНОМ ГИПОФИЗА**

3.1.19 – Эндокринология

**Диссертация на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук**

Научный руководитель:
Дедов Иван Иванович,
доктор медицинских наук, профессор,
академик РАН

МОСКВА 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	3
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	9
1.1. Семейные аденомы гипофиза	9
1.1.1. Определение и классификация аденом гипофиза	9
1.1.2. История исследования семейных аденом гипофиза	9
1.1.3. Патогенез аденом гипофиза	14
1.1.4. Особенности патогенеза аденом гипофиза с различными типами гормональной секреции	16
1.1.5. Семейные формы аденом гипофиза	19
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	36
2.1. Материалы исследования	36
2.2. Методы исследования.....	40
2.2.1. Клинические методы обследования	40
2.2.2. Лабораторные методы обследования	41
2.2.3. Инструментальные методы обследования	42
2.2.4. Методы молекулярно-генетического анализа	42
2.2.5. Методы статистического анализа	44
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ	45
3.1. Основные результаты исследования	45
3.1.1. Результаты молекулярно-генетического исследования	50
3.1.2. Клинические случаи пациентов с семейными аденомами гипофиза	51
3.2. Обсуждение основных результатов исследования и заключение	55
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	61
Выводы	61
Практические рекомендации.....	62
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	63
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	66
ПРИЛОЖЕНИЯ	89
Приложение А (обязательное) Клинико-лабораторные характеристики пациентов основной группы и группы сравнения	89
Приложение Б (справочное) Изолированные семейные аденомы гипофиза	101

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Распространённость аденом гипофиза (АГ) в популяции высокая: по данным магнитно-резонансной/мультиспиральной компьютерной томографии (МРТ/МСКТ) составляет 15–23% случаев, по аутопсии – 14–27% [Ezzat S., 2004; Hall W. A., 1994]. Подавляющее большинство опухолей гипофиза являются спорадическими и, при необходимости, успешно лечатся хирургическими и/или медикаментозными методами [Дедов И. И., 2013; Мамедова Е. О., 2014], неблагоприятное и агрессивное течение заболевания с резистентностью к различным способам лечения чаще наблюдается у лиц с дебютом в молодом возрасте и при семейных формах.

К настоящему времени наследственными синдромами, ассоциированными с АГ, считаются: множественные эндокринные неоплазии 1-го (МЭН1) и 4-го типов (МЭН4), Карни комплекс (Carney complex, CNC), изолированные семейные АГ (Familial isolated pituitary adenomas, FIPA), с мутациями в генах *MEN1*, *CDKN1B*, *PRKAI1A* и *AIP* соответственно, которые достаточно подробно описаны в научной литературе; синдром феохромоцитом/параганглиом (ФХЦ/ПГ) с мутациями в генах сукцинатдегидрогеназы (*SDH*), DICER-патии и синдром X-сцепленного акрогигантизма (X-LAG) с мутациями в генах *DICER1* и *GPR101* – остаются мало изученными. К другому генетическому, но ненаследуемому заболеванию, в рамках которого могут формироваться АГ, относится синдром МакКьюн – Олбрайта (McCune – Albright syndrome, MAS) с постзиготной мутацией в гене *GNAS*.

Наличие клинических проявлений, характерных для наследственных синдромов, однако не гарантируют подтверждения генетических дефектов в известных генах, так, у 80–95% пациентов с FIPA и 30% с синдромами МЭН1 и МЭН4 ожидаемые мутации не выявляются. Несмотря на имеющуюся информацию о более чем 15 генах, ответственных за развитие семейных форм опухолей гипофиза, наследственный характер возникновения аденом удаётся установить редко, молекулярно-генетическая природа заболевания подтверждается далеко

не всегда [Igreja S., 2010; Zhou Y., 2014].

Большинство опубликованных до настоящего времени работ по анализу мутаций при опухолях гипофиза посредством прямого секвенирования по Сэнгеру посвящено исследованию всего 1–4 генов-кандидатов [Дедов И. И., 2013; Мамедова Е. О., 2014]. В нашем исследовании, с внедрением технологий высокопроизводительного параллельного секвенирования (Next generation sequencing, NGS), одновременно изучена панель сразу 15 генов, таких как *MEN1*, *CDKN1B*, *PRKAR1A*, *GNAS*, *AIP*, *SDHA*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD*, *PRKCA*, *CDKN2C*, *CDKN2A*, *POU1F1*, *PTTG2*, *DICER1*. Применение последовательного секвенирования всех известных генов-кандидатов у пациентов с семейными АГ временно и финансово менее затратно, чем прямое секвенирование каждого гена в отдельности, таким образом, увеличивается доступность ранней диагностики моногенных заболеваний.

Цель исследования – изучить молекулярно-генетические и генотип-фенотипические особенности пациентов с семейными формами АГ, сравнить их фенотипические характеристики со спорадическими случаями.

Задачи исследования

1. Изучить клинические особенности наследственных АГ (секреторный тип опухоли, проявления агрессивного течения, в том числе резистентность к различным методам лечения)
2. Сравнить фенотипические характеристики у пациентов с опухолями гипофиза в рамках семейных форм с таковыми при спорадических случаях.
3. Оценить частоту мутаций в генах *MEN1*, *CDKN1B*, *PRKAR1A*, *GNAS*, *AIP*, *SDHA*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD*, *PRKCA*, *CDKN2C*, *CDKN2A*, *POU1F1*, *PTTG2*, *DICER1* среди пациентов с семейными АГ.
4. Проанализировать пенетрантность заболевания у представителей семей и их ближайших родственников с опухолями гипофиза при выявлении у пробанда мутаций в изучаемых генах.
5. Предложить алгоритм для молекулярно-генетического исследования и консультирования пациентов с наследственными АГ.

Научная новизна

При единовременном исследовании 15 генов-кандидатов в выборке пациентов с семейными формами АГ с применением современных технологий NGS в Российской популяции впервые выявлены изменения нуклеотидной последовательности не только в гене *AIP*, но в *DICER1*, *SDHA* и *GNAS*, что позволило расширить знания о распространённости изучаемых мутаций, понимании механизмов патогенеза опухолей гипофиза, оценить гормональную активность и агрессивность роста объёмных образований, выявить генотип-фенотипические особенности больных с данной патологией, определить показания и разработать алгоритм по молекулярно-генетическому тестированию, консультированию пациентов с семейными формами АГ.

Теоретическая и практическая значимость

На основании настоящего исследования выявлена группа пациентов с семейными формами АГ, определены особенности данной наследственной патологии и проведено сравнение со спорадическими случаями.

Результаты работы послужили основой для оптимизации диагностики и лечения больных с наследственными опухолями гипофиза, подтвердили и расширили имеющиеся показания для скрининга пробандов, их ближайших родственников и медико-генетического консультирования. Внедрение в клиническую практику специалистов алгоритма для молекулярно-генетического обследования позволило улучшить качество жизни пациентов с изучаемой патологией и снизить экономические затраты в связи с ранней диагностикой.

Личное участие автора в получении научных результатов

Автор лично принимал участие во всех этапах подготовки диссертационной работы, в том числе в разработке концепции и дизайна, отборе статей, анализе современной отечественной и зарубежной литературы, написании обзора по подобранной информации, систематизации данных историй болезни, наборе первичного клинического материала; участвовал в молекулярно-генетическом исследовании; сформировал базы данных основной и группы сравнения для интерпретации выявленных показателей; провёл анализ и статистическую обработку полученных

результатов, которые послужили основой для выводов и практических рекомендаций настоящей научной работы; подготовил публикации по основным материалам исследования.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Среди объёмных образований гипофиза в рамках наследственных синдромов, преобладающими являются FIPA.

2. Пациентам с опухолями гипофиза при дебюте заболевания до 35 лет, агрессивном течении, резистентности к различным методам лечения следует исключать наследственные синдромы.

3. Для уточнения генетического диагноза семейных форм АГ перспективным является применение технологий NGS, позволяющих предположить наличие крупных делеций в генах, одновременно исследовать все известные гены-кандидаты.

4. При отсутствии подтверждения генетического диагноза синдромальных форм опухолей гипофиза методами прямого и параллельного секвенирования в качестве альтернативы диагностики нарушений нуклеотидной последовательности у пробанда и его ближайших родственников следует рассмотреть проведение полноэкзомного секвенирования.

Внедрение результатов работы в клиническую практику

Научные положения и практические рекомендации настоящей диссертации внедрены в повседневную работу различных специализированных подразделений федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России): отделения нейроэндокринологии и остеопатий, терапевтической эндокринологии, нейрохирургии, детского отделения опухолей эндокринной системы, наследственных эндокринопатий детского возраста, а также в работу отделений других организаций, таких как Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный исследовательский институт нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ

нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко» Минздрава России) .

Предложен алгоритм молекулярно-генетического обследования и медико-генетического консультирования пациентов и их ближайших родственников с семейными формами АГ.

Официальная апробация диссертационной работы состоялась 16 апреля 2020 года, на расширенной межотделенческой научной конференции ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, протокол заседания № 1.

Результаты настоящего научного исследования были представлены в виде устных докладов и постеров на I заседании Российского общества молодых эндокринологов в 2016 году в Тбилиси (Грузия), на II международной научно-практической конференции «NGS в медицинской генетике» в 2017 году в городе Суздаль (Россия), на Всероссийском конгрессе эндокринологов в 2017 году в Москве (Россия), на Европейском конгрессе эндокринологов в 2017 году в Лиссабоне (Португалия), на Европейском конгрессе молодых эндокринологов в 2017 году в Порту (Португалия), на внеочередном заседании Российского общества молодых эндокринологов в 2018 в Нижнем Новгороде (Россия), на Европейском конгрессе молодых эндокринологов в 2018 году в Познани (Польша), на 3-м заседании Российского общества молодых эндокринологов в 2018 году в Минске (Белоруссия).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ и тезисов, в том числе 2 статьи в отечественных журналах, включённых в перечень российских рецензируемых научных изданий, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией (ВАК) для публикации основных научных результатов исследований, что в достаточной мере отражает её основные положения.

Объём и структура диссертационной работы

Настоящая диссертационная работа изложена на русском языке в объёме 106 страниц печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, глав с описанием материалов и методов, результатов собственного исследования и их обсуждения, выводов и практических рекомендаций, списков сокращений и условных обозначений, литературы и приложений.

Научная работа иллюстрирована 10 таблицами и 13 рисунками. Список использованной литературы включает 213 источников, из которых 15 отечественных и 198 зарубежных.

Дополнительная информация и ограничения исследования

Финансирование настоящего исследования осуществлено в рамках Гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых Российских учёных 2014 года (номер гранта МК – 5411.2014.7), государственного задания «Наследственные опухолевые синдромы и множественные эндокринные неоплазии: персонализация диагностики и лечения, прогнозирование рисков, идентификация ядерных семей» 2018–2020 годов.

Полученные данные, с учётом проведения исследования на небольшой выборке пациентов, не могут быть применимы к популяции в целом и требуют дальнейшего изучения и валидации на большей выборке.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Семейные аденомы гипофиза

1.1.1. Определение и классификация аденом гипофиза

Аденомы гипофиза (АГ) – группа функционально разнообразных новообразований турецкого седла, происходящих из железистой ткани передней доли гипофиза [124]. В зависимости от размера, направления роста и инвазии АГ в окружающие структуры и их других характеристик, существуют различные классификации. Все опухоли гипофиза представлены:

- неинвазивными (эндоселлярными);
- инвазивными (эндо-экстраселлярными) [125].

По классификации J. Hardy 1973 года выделяют [3,23]:

- микроаденомы (<10 мм);
- макроаденомы (>10 мм);
- гигантские аденомы (>40 мм в диаметре).

Измерение объёма опухоли (V) гипофиза проводят по способу рентгенологов G. Di-Chiro и K. B. Nelson 1962 года: $V = 0,5 \times L \times W \times T$, где L – высота аденомы, W – ширина, T – передне-задний размер, в см [199,200].

Клинико-гистохимически АГ делятся по типу трофных клеток, из которых берут своё начало, и продуцируемых ими гормонов (Таблица 1 [4,213]).

С учётом наследственной предрасположенности АГ, различают следующие формы: 1) спорадические; 2) семейные (изолированные или в рамках наследственных синдромов) [5].

1.1.2. История исследования семейных аденом гипофиза

Первые данные о семейных формах АГ в рамках синдрома МЭН1 описаны J. Erdheim в 1903 году [24]. Позднее P. Wermer и соавт. изучали семью с опухолями гипофиза, гиперкальциемией и аденоматозом поджелудочной железы (ПЖ) и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), с аутосомно-доминантным типом насле-

дования заболевания [25].

Таблица 1 – Классификация аденом гипофиза по типу гормональной секреции [4,213]

Название аденомы гипофиза	Клетки, составляющие аденому гипофиза	Гормон, секретируемый аденомой гипофиза	Развивающаяся патология
Соматотропиномы	соматотрофные (соматотропный гормон (СТГ)-продуцирующие) клетки	СТГ	гигантизм и/или акромегалия
Пролактиномы	лактотрофные (пролактин (ПРЛ)-продуцирующие) клетки	ПРЛ	гипогонадизм и галакторея
Тиреотропиномы	тиреотрофные (тиреотропный гормон (ТТГ)-продуцирующие) клетки	ТТГ	тиреотоксикоз
Кортикотропиномы	кортикотрофные (адренокортикотропный гормон (АКТГ)-продуцирующие) клетки	АКТГ	гиперкортицизм (болезнь Иценко–Кушинга (БИК))
Гонадотропиномы	гонадотрофные (лютеинизирующий гормон (ЛГ)- и/или фолликулостимулирующий гормон (ФСГ)-продуцирующие) клетки	ЛГ и/или ФСГ	гипергонадизм
Неактивные аденомы гипофиза (НАГ)	две подгруппы: (1) «немые» АГ, демонстрирующие позитивную иммунную реакцию к тропным гормонам и со схожим строением с типичными аденоцитами, но не приводящие к развитию клинических признаков и дополнительной гормональной гиперсекреции; (2) АГ, не имеющие специфических маркёров и сходства с аденогипофизарными клетками [134]	в зависимости от иммунной реакции к ЛГ и/или ФСГ, АКТГ, СТГ, ТТГ, ПРЛ выделяют «немые» гонадо-, кортико-, сомато-, тиреотропиномы, пролактиномы и «немые» АГ, где отсутствует экспрессия тропных гормонов [115]	
Смешанные аденомы гипофиза	чаще самотолактотрофные (СТГ+ПРЛ-продуцирующие) клетки, реже секретируются другие комбинации различных гормонов	комбинация различных гормонов	различные смешанные фенотипы

М. Thakker и соавт. в 1989–1997 годах определили при секвенировании мутацию в гене *MEN1*, локализованную на хромосоме 11 в локусе 11q13 [26] и ассоциированную с синдромом МЭН1 [133,135].

Р. Benlian и соавт. в 1995 году описали семью с гигантизмом/акромегалией, не связанными с известной мутацией в гене *MEN1*, а А. Fritz и соавт. в 2002 году зафиксировали «МЭН-подобное» аутосомно-рецессивное заболевание при исследовании грызунов с двусторонней феохромоцитомой (ФХЦ), множественными параганглиомами (ПГ), медуллярным раком щитовидной железы (ЩЖ), двусторонней гиперплазией околощитовидных желёз (ОЩЖ) и АГ без подтверждённой типичной мутации в гене *MEN1* [56].

Р. Soares и соавт. в 2005 году, N. Pellegata и соавт. в 2006 году обнаружили

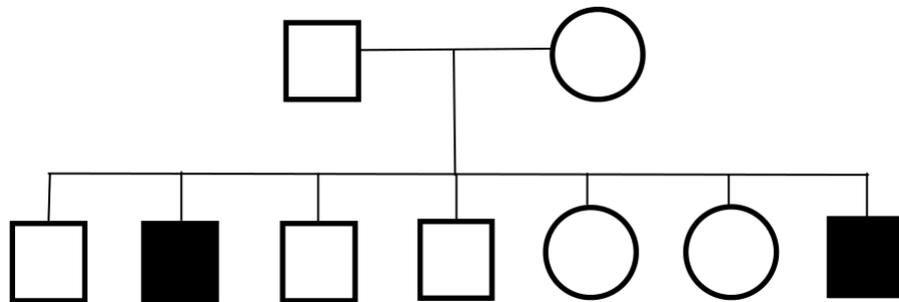
мутация в гене *CDKN1B* у грызунов с «МЭН-подобным» фенотипом, позже – у человека, а синдром назван МЭН4 [71]. С 2013 года в литературе насчитывается свыше 12 случаев «МЭН-подобных» синдромов с мутациями в гене *CDKN1B* [84] и в других генах-циклинзависимых киназ: *CDKN1A*, *CDKN2C* и *CDKN2B* [136].

J. A. Carney и соавт. в 1985 году впервые описали Карни комплекс (CNC) как «комплекс миксом сердца, пятнистой пигментации кожных покровов и эндокринной гиперактивности» [83].

C. Stratakis и соавт. в 1996 году участвовали в секвенировании гена, локализованного на хромосоме 2p16 и потенциально связанного с развитием данного синдрома.

В 1997 году доказана генетическая гетерогенность заболевания, в 1998 году обнаружен второй локус, расположенный на хромосоме 17q2. В 2000 году отдельно идентифицированы инактивирующие гетерозиготные мутации в вышеописанных генах, приводящие к формированию CNC, около 500 случаев которого известно с 2011 года [102].

Термин «акромегалия» впервые использовался в научных работах P. Marie в 1886 году, а одними из первых зафиксированных пациентов с изолированными семейными соматотропиномами (Isolated familial somatotropinomas, IFS) стали, описанные во Франции в начале 20-го века, братья Hugo ростом 2,3 и 2,25 м соответственно (Рисунок 1). При аутопсии одного из них, А. Hugo, обнаружилась гигантская АГ размером 50×25×23 мм с супра-ретро-параселлярным характером распространения [23]. Синдром FIPA позже описывался у пациентов с различными типами гормональной секреции опухолей гипофиза в исследованиях M. Linquette и соавт. в 1976 году [6], A. M. Levin и соавт. в 1974 году, T. Nimuro и соавт. в 1976 году, I. Salti и I. Mufarrij в 1981 году [7,10]. Ген *AIP*, самый известный и ответственный за развитие синдромов IFS и FIPA, обнаружен группой исследователей во главе с O. Vierimaa в 2006 году в семье с соматотропиномами и пролактиномами.



Примечание. ○ – женщины, □ – мужчины, ■ – пациенты с АГ
 Рисунок 1 – Первая FIPA-семья и её генеалогическое древо [27]

К настоящему времени известно более 400 семей, которые характеризуются наличием изолированных семейных форм АГ [9,103,104]. Семейная форма ПГ головы и шеи впервые описана W. Chase в 1933 [109,130], а в 2000 году в зарубежной литературе появилась информация о инактивирующих мутациях в генах *SDH*, кодирующих субъединицы SDHx. С данными мутациями ассоциировано развитие АГ и наследственного синдрома феохромоцитом/параганглиом (ФХЦ/ПГ) [30]. Позже в 2006 и 2013 годах в других исследованиях были изучены мутации в генах *SDHA*, *SDHB*, *SDHC* как генетические причины синдрома ФХЦ/ПГ [18,110,111].

С 1988 года изучено несколько случаев плевропульмональных бластом [11,13-15,113], гистологически аналогичных гипофизарным бластам – термин, который введён в практику в 2008 году [16]. Ген *DICER1* идентифицирован в 2007 году как онкоген при бронхолёгочных карциноидах [93], позже – при плевропульмонарной бластоме [101], в настоящее время признан основой онкогенеза опухолевого синдрома с плеiotропными эффектами [12]. Более детальные исследования механизмов развития DICER-патий представлены в научной литературе с 2009 года [113], в 2011 году сообщено о гетерозиготной зародышевой мутации в гене *DICER1*, ассоциированной с гипофизарной бластомой у младенца [126].

В 2002 году описан новый наследственный синдром, названный впоследствии синдромом X-сцепленного акрогигантизма (X-LAG), характеризующийся гиперплазией гипофиза и/или развитием АГ с клиническими проявлениями гигантизма у пациентов, значительным повышением СТГ и общего ПРЛ крови, манифестирующий в детском возрасте или младенчестве [28]. В отличие от других форм гипофизарного гигантизма, вызванных мутациями и/или делециями, аномалия, лежащая в основе X-LAG, представляет собой микродупликацию в гене *GPR101*, локализованном на хромосоме Xq26 [29].

D. McCune и соавт. в 1962 году впервые описали состояние, характеризующееся кожной пигментацией, фиброзной остеодисплазией (ФД) и гормональными изменениями [127], названное синдромом МакКьюн-Олбрайта (MAS) [128], отдельные компоненты которого изучались позднее, в период с 1973 по 1985 года в работах таких исследователей как E. Benjamin, A. G. Harris,

С. Е. Dent и др. [127-129].

1.1.3. Патогенез аденом гипофиза

Патогенез опухолей гипофиза аналогичен такому при других доброкачественных новообразованиях, существующие различия рассматриваются в последующих разделах. Протекает в 2 стадии: инициация и промоция [31], где на первой стадии клетка приобретает необратимые генетические особенности, которые наделяют её высоким пролиферативным потенциалом, а на второй – дополнительные генетические аномалии. Факторы роста, проангиогенез и микроокружение аденомы способствуют её дальнейшему росту. АГ, преимущественно, развиваются вследствие внутриклеточных дефектов передней доли гипофиза, активации онкогенов, инактивации генов-супрессоров опухолевого роста, и реже под влиянием гуморальных факторов, возникающих во внегипофизарном пространстве [32-34].

Моноклональная теория

Моноклональная теория онкогенеза подтверждает, что АГ могут содержать опухолевые клоны, созданные под действием агента, вызывающего одиночную мутацию в нормальной клетке, а по мере прогрессирования опухолевого процесса, в результате дополнительных продолжающихся генетических изменений, из изначально трансформированной клетки могут развиваться субклоны [35,36].

Активация онкогенов

Классические онкогены редко встречаются в опухолях гипофиза и часто не способствуют онкогенезу, а мутации в них выявлены при инвазивных пролактиномах и метастатических карциномах гипофиза [37]. Протоонкогены кодируют белки следующих классов: тирозин- (например, src) и серин/треонин-протеинкиназы (raf), транскрипционные факторы (myc), онкогены раннего реагирования (fos), малые G-белки (ras), регуляторы клеточного цикла (циклин D и белок супрессор опухолевого роста РТТG) и другие. Активирующие мутации могут быть унаследованы или встречаться при спорадических АГ [38–42].

Процесс клеточного старения

Стареющие клетки лишены пролиферативного потенциала [54,55], а преждевременное старение является ответом на клеточную нагрузку: сверхэкспрессию онкогенов, окислительный стресс, повреждение ДНК, снижение поступления основных питательных веществ и/или факторов роста в клетку [50]. Микроокружение имеет особое значение для онкогенеза АГ (Рисунок 2).

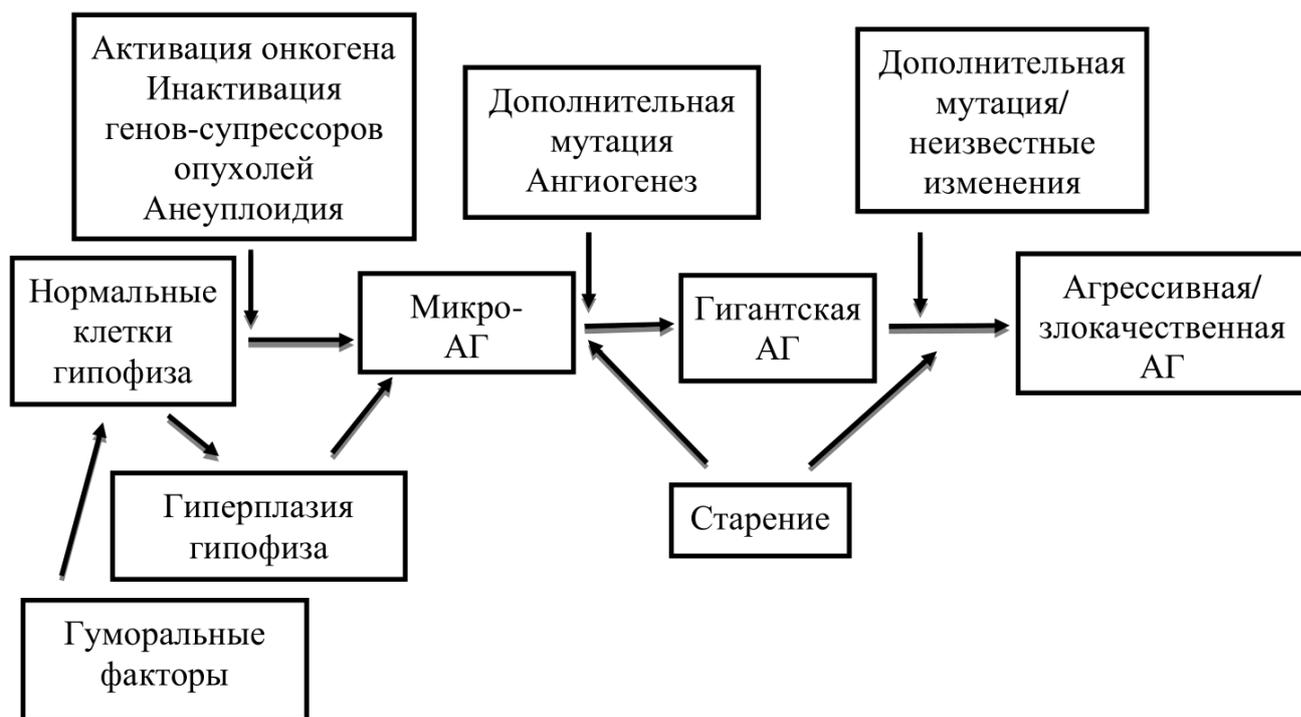


Рисунок 2 – Патогенез аденом гипофиза [27]

Гуморальные факторы онкогенеза

Избыток гормонов, вырабатываемых гипоталамусом, таких как соматотропин- (СРГ), кортикотропин- и гонадотропин-рилизинг гормоны (ГнРГ), может привести к гиперплазии гипофиза/формированию АГ и, как следствие, к гормональной гиперсекреции клеток с соответствующими клиническими проявлениями: такими как акромегалия, гиперкортицизм, гипергонадизм и/или раннее половое созревание [57,58]. В результате устранения воздействия гуморальных факторов, гиперплазия / размеры опухоли гипофиза часто имеют тенденцию к обратному развитию. Онкогенез при разных типах АГ имеет схожие механизмы, различия представлены ниже.

1.1.4. Особенности патогенеза аденом гипофиза с различными типами гормональной секреции

Патогенез соматотропином

Пролиферацию и дифференцировку соматотрофных клеток регулируют транскрипционные факторы PROP1 и Pit1 – белки, участвующие в патогенезе соматотропином. Секреция СТГ контролируется гипоталамусом посредством отрицательной обратной связи через стимуляцию CRH и ингибирование соматостатина. Нарушения данных механизмов способствуют сверхэкспрессии СТГ и образованию соматотропином с развитием гигантизма и/или акромегалии или манифестируют как гормонально-неактивные АГ. Спорадические соматотропиномы являются доброкачественными, состоят из различных типов СТГ-продуцирующих клеток, иногда производящих СТГ, но не выделяющих его в достаточном количестве для появления клинической картины гигантизма и/или акромегалии. Инвазивные карциномы гипофиза довольно редко секретируют СТГ [59].

Патогенез семейных соматотропином

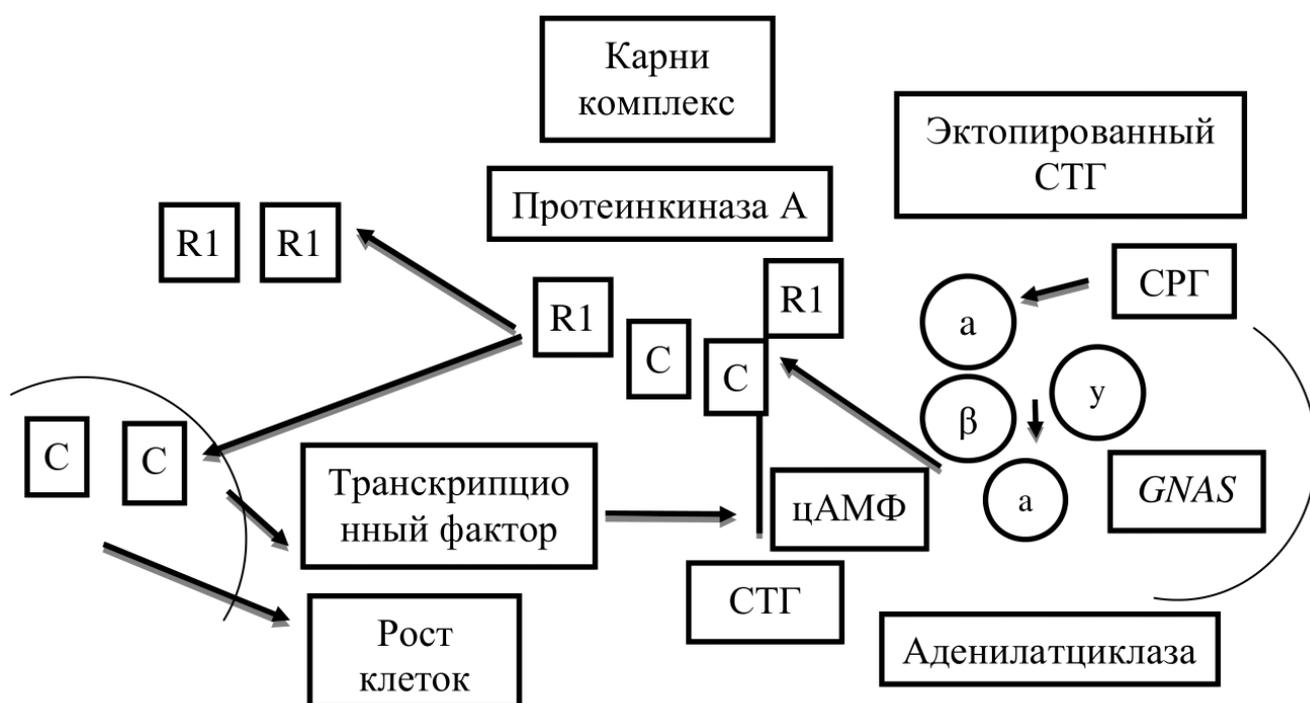
Развитие соматотропином у представителей МЭН1-семей в ряде молекулярно-генетических исследований связано с нарушением нуклеотидной последовательности в локусах 11q12 и 11q13 гена *MEN1*, выявляется не всегда. Патогенез соматотропином при синдроме МЭН4 до конца не изучен из-за редкой встречаемости данной патологии [59,60].

Соматотропиномы в рамках CNC ассоциированы с инактивирующей мутацией, локализованной на хромосоме 17q22-24, гена *PRKARIA*, регулируются протеинкиназой цАМФ-зависимой (PKA) [21,61]. Известен ещё один хромосомный локус 2p16, участвующий в формировании вышеописанного синдромального комплекса у ряда пациентов [62,63]. Гиперактивация PKA является общим патогенетическим фактором для CNC и MAS.

Соматотропиномы, встречающиеся при MAS [64,65], связаны с мутацией в гене *GNAS*, что размещён на хромосоме 20q13 и кодируется альфа-субъединицей G-белка, стимулирующей, ингибирующую аденилатциклазу (Gsa), и участвующей

в передаче сигнала от гормонов (соматолиберин, ЛГ и ФСГ, ТТГ, АКТГ, ПТГ) к клеткам-мишеням путём активации экспрессии цАМФ. Поскольку мутации в гене возникают постзиготнo, а для заболевания характерен мозаицизм: одни ткани содержат мутантный ген, другие – нормальный [66], генетическая постановка диагноза затрудняется. Gsa-активирующие мутации присутствуют и в спорадических соматотропинах [67-68].

Наличие мутации в гене *GNAS* у пациентов с АГ напрямую не коррелирует с клиническими проявлениями соматотропином [66], так как появления мутации недостаточно, чтобы инициировать туморогенез соматотропином, но достаточно для потенцирования пролиферативных эффектов, вызванных другими факторами. Патогенез семейных соматотропином представлен на Рисунке 3 [27].



Примечание. С – каталитическая субъединица; цАМФ – циклический аденозинмонофосфат; ГРГ – соматотропин-рилизинг-гормон; СТГ – соматотропный гормон; R1a и R1b – гаплогруппы

Рисунок 3 – Патогенез семейных соматотропином [27]

При сравнении отдельных генов у членов FIPA-семей с соматотропиномами и без отмечено существенное различие в гене-супрессоре опухолевого роста *AIP* [60]. Механизмы супрессии *AIP* в АГ до конца не ясны. Многие исследования показывают, что мутации в гене *AIP* связаны, преимущественно, с семейными соматотропиномами.

Патогенез пролактином

Пролактиномы являются распространёнными АГ, секретирующие лакто-трофными клетками ПРЛ, выработка которого ингибируется посредством дофамина в гипоталамусе, стимулируется – эстрогенами. По данным работы М. Fedele и соавт. имеются сведения, что в пролактиномах активируются такие онкогены, как циклин D1 (*CCND1*), *PTTG*, а инактивируется – ген-супрессор опухолевого роста *MEN1*. Сверхэкспрессия онкогена *HMGA2*, ассоциированная с гистоновыми и негистоновыми белками хроматина и их ковалентной модификацией, приводит к гиперсекреции СТГ и ПРЛ в опухолях гипофиза [69]. Локус гена *HMGA2* расположен на хромосоме 12q14-15, сам ген, эспрессируемый в пролактиномах, не является специфическим для их патогенеза [70,72].

В патогенезе пролактином задействованы: ген эстрогенового рецептора альфа ($ER\alpha$), трансформирующий ростовой фактор ($TGF-\beta 1$), дофаминовые D_2 -рецепторы [142-144].

Патогенез кортикотропином

Кортикотропиномы характеризуются гетерозиготными соматическими мутациями в гене *Usp8*, встречаются в ~1/3 случаев при БИК и чаще, в 62%, представлены микроаденомами [145–148].

Во всех АКТГ-продуцирующих АГ по сравнению с нормальными клетками гипофиза отмечен высокий уровень мРНК 26а при низкой экспрессии изоформы протеинкиназы С типа дельта (*PRKCD*), серин/треонин-(Ser/Thr)-протеинкиназы, участвующие в различных сигнальных путях, регуляции роста, апоптоза и дифференцировки клеток [149].

Патогенез тиреотропином

Среди всех АГ с различными типами гормональной секреции тиреотропиномы встречаются в ~1% случаев, секретируют ТТГ и проявляют себя агрессивно.

Сверхэкспрессия Pit-1 играет определённую роль в патогенезе тиреотропином, что замечено в исследованиях нарушений нуклеотидных последовательностей гена *Gsp* и других онкогенов опухолей гипофиза [73]. При проведении секвенирования у пациентов с тиреотропиномами не обнаружено мутаций в субъ-

единицах G-белков или гене ТТГ [150-151]. Достоверной информации о мутациях, напрямую ассоциированных с развитием тиреотропином, до сих пор нет.

Патогенез гонадотропином

Во всех гонадотрофных опухолевых клетках экспрессируются факторы транскрипции, регулирующие процессы закладки и развития органов, секретирующих стероидные гормоны, стероидогенный фактор 1 (SF-1), ФСГ и/или ЛГ. Большинство гонадотропином клинически бессимптомны, их часто называют «немыми» АГ. Функционально активные гонадотропиномы встречаются редко, преимущественно, выявляются у женщин репродуктивного возраста. Патогенез гонадотропином, среди всех АГ с различными типами гормональной секреции, наименее изучен [74]. При сравнении функционально активных гонадотропином с нормальными клетками гипофиза в исследовании J. Michaelis и соавторов показана их связь со следующими мишенями: транскрипционным фактором, регулирующим клеточный цикл, супрессором опухолевого роста, белками *p53*, регуляторами клеточного цикла *RPRM*, *GADD45*, ингибиторами циклин-зависимой киназы А (*CDKN1A*), *РМАIP1* [152-153].

По данным литературы в туморогенезе клинически «немых» АГ [154] участвует ген *MEG3*, возможный супрессор опухолевой трансформации, который выделяется только в гонадотрофных клетках нормального гипофиза, не в гонадотропиномах. Таким образом, потеря *MEG3* может привести к развитию гонадотропином [74].

1.1.5. Семейные формы аденом гипофиза

В последние десятилетия наблюдается значительный прогресс в изучении семейных форм АГ [155], к которым относятся (Таблица 2 [1]):

- 1) Синдром множественных эндокринных неоплазий 1-го типа (МЭН1);
- 2) Синдром множественных эндокринных неоплазий 4-го типа (МЭН4);
- 3) Карни комплекс (Carney complex, CNC);
- 4) Изолированные семейные АГ (Familial isolated pituitary adenomas, FIPA);
- 5) Синдром феохромоцитом/параганглиом (ФХЦ/ПГ), ассоциированный с мутациями в субъединицах сукцинатдегидрогеназы (SDHx);

- 6) АГ, ассоциированные с мутациями в гене *DICER1* (DICER-патии)
 7) Синдром X-сцепленного акрогигантизма (X-LAG);
 8) Синдром МакКьюн – Олбрайта (McCune – Albright syndrome, MAS).

Таблица 2 – Семейные формы аденом гипофиза [1]

Название синдрома	Гены	Нарушения в нуклеотидной последовательности	Аденомы гипофиза
Синдром множественных эндокринных неоплазий 1 типа (МЭН1) [116]	<i>MEN1</i> (хромосома 11q13)	уменьшение экспрессии/функции менина	СТГ- и ПРЛ-продуцирующие АГ и НАГ
Синдром множественных эндокринных неоплазий 4 типа (МЭН4) [117]	<i>CDKN1B</i> (хромосома 12p13)	уменьшение уровня p27 в опухоли	СТГ- и АКТГ-продуцирующие АГ
Карни комплекс (Carney complex, CNC) [118]	<i>PRKRIA</i> (хромосома 17q22-24)	уменьшение экспрессии/функции киназы подкласса IA регуляторной субъединицы	СТГ- и СТГ/ПРЛ-продуцирующие АГ
Изолированные семейные аденомы гипофиза (Familial isolated pituitary adenomas, FIPA) [122]	<i>AIP</i> (хромосома 11q13.32) в 15% случаях (50% семейная акромегалия (IFS)) и другие гены	уменьшение мРНК и белка в некоторых мутациях, изменение регуляции арилуглеводородного рецептора-взаимодействующего белка (AhR) или функции фосфодиэстеразы	СТГ- и ПРЛ-продуцирующие АГ, НАГ и смешанные СТГ/ПРЛ-продуцирующие АГ
Синдром феохромоцитом/ипараганглиом (ФХЦ/ПГ), ассоциированный с мутациями в субъединицах сукцинатдегидрогеназы (SDHx) [119]	<i>SDHA, SDHB, SDHC</i> и <i>SDHD</i>		
АГ, ассоциированные с мутациями в гене <i>DICER1</i> (DICER-патии) [121]	<i>DICER1</i>		АКТГ-продуцирующие АГ
Синдром X-сцепленного акрогигантизма (X-LAG) [123]	<i>GPRI01</i> (локус Xq26.3)		
Синдром МакКьюн–Олбрайта (McCune–Albright syndrome, MAS) [120]	<i>GNAS</i>		СТГ- и СТГ/ПРЛ-продуцирующие АГ

1. Синдром множественных эндокринных неоплазий 1-го типа (МЭН1)

Синдром МЭН1 – заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования [156], встречается в ~1/30000 случаев, в равной степени у лиц каждого пола [157]. Среди всех АГ 85% имеют семейный характер [3], возникают в более молодом возрасте по сравнению со спорадическими [161]. По гомогенному типу секреции 90% опухолей гипофиза являются пролактиномами, <25% – соматотропиномами, <5% – НАГ и кортикотропиномами, единично тиреотропиномами и го-

надотропиномами [158-159]; по гетерогенному типу 10–39% – соматопролактиномами [160]. В 76–85% семейных форм в отличие от 42% спорадических по МРТ/МСКТ визуализируются макроаденомы гипофиза, а около половины из них – являются инвазивными [164-165]. Однако в качестве первого проявления данного синдрома описываются многочисленные и доброкачественные аденомы ОЩЖ. Клиническими проявлениями считаются аденомы надпочечников, поджелудочной железы, неэндокринные образования вилочковой железы, лёгких, желудка, липомы, лицевые ангиофибромы, коллагеномы и прочее [163].

Согласно гайдлайну по МЭН 2012 года, диагностическими критериями синдрома является подтверждение двух из трёх следующих признаков: аденомы ОЩЖ, АГ и/или хорошо дифференцированные эндокринные опухоли ЖКТ [170]; родственники первой линии с установленным генетическим диагнозом или несколькими из вышеперечисленных эндокринных опухолей [105,162].

У 70-80% больных с данным синдромом имеется мутация в гене *MEN1*, супрессоре опухолевого роста, который кодирует белок менин [166]. В регуляции менина участвуют транскрипционный фактор, активирующий белок-1 (AP-1); белок fos-; целый ряд стрессовых факторов, ингибирующих транскрипцию собственного гена; фосфорилирующиеся Jun-киназы (JunD и C-Jun), повышающие активность трансактиваторов; ядерный фактор NF-kB, подавляющий транскрипционную активность; представитель семейства белков Smad, трансформирующий фактор роста бета (β -TGF), и костный морфогенетический белок 2 (BMP-2) [167-168]. К настоящему времени зарегистрировано около 1300 мутаций, из которых:

- 23% являются нонсенс-мутациями,
- 41% – делециями или инсерциями со сдвигом рамки считывания,
- 6% – внутрикодновыми делециями или инсерциями,
- 9% – мутациями участка сплайсинга,
- 20% – миссенс-мутациями,
- 1% – делециями целого гена или участка гена.

При сравнении клинико-генетических особенностей пробандов

и их родственников корреляции между фенотипическими и генотипическими характеристиками обнаружено не было [169].

Основные причины смертности при синдроме МЭН1: энтеропанкреатические карциномы и опухоли ПЖ, преимущественно, гастриномы [164,170-173].

Принципы лечения АГ в зависимости от типа гормональной секреции при синдроме МЭН1 существенно не отличаются от таковых при спорадических случаях. В ряде научных работ [165,174-175] показано, что семейные формы опухолей гипофиза имеют более агрессивное течение и менее положительный ответ на различные методы лечения. Так, больные с МЭН1-ассоциированными пролактиномами отвечали на терапию агонистами дофаминовых D₂-рецепторов всего в 42% случаях, по сравнению с 90% при спорадических образованиях [165]. При исследовании «сложностей» лечения пациентов с АГ при синдроме МЭН1 подтверждается более частая необходимость повторного хирургического вмешательства, в отличие от спорадических опухолей гипофиза [170].

2. Синдром множественных эндокринных неоплазий 4-го типа (МЭН4)

Отсутствие мутаций в гене *MEN1* у 20–30% пациентов с характерными клиническими «МЭН1-подобными» проявлениями может объясняться нарушениями в нуклеотидной последовательности других генов, связанных с развитием синдрома МЭН4 [176].

При «МЭН1-подобных» синдромах выявлена мутация в гене *CDKN1B*, кодирующем p27Kip1 и состоящем из 196 аминокислотных остатков, располагается на хромосоме 12p13 [177-178].

Белок CDKN1B/p27Kip1 играет важную роль в регуляции клеточного цикла путём связывания и ингибирования циклин-зависимых киназ (CDK) при переходе из фазы G1 в S клеточного цикла, участвуя в пролиферации, дифференцировке, апоптозе и даже миграции клеток [179]. Изменения в гене *CDKN1B*, выявленные у пациентов с синдромом МЭН4, влияют на локализацию, стабильность или способность белка p27kip1 взаимодействовать с CDK [180].

До настоящего времени идентифицировано 6 мутаций в герминативных клетках: две из них участвуют в деградации абберантной мРНК, другие располо-

жены в области p27kip1 и вовлечены в связывание с белком Grb2 и/или с CDK 2, ещё одна находится в регуляторной области p27kip1 консенсусной последовательности нуклеотидов в составе молекулы мРНК, влияя на снижение уровня белка p27kip1, а относительно недавно была идентифицирована мутация, превращающая кодоны в стоп-кодона [181].

Двуаллельная инактивация гена *CDKN1B* – редкое нарушение нуклеотидной последовательности при опухолях гипофиза, чаще характеризующееся гемизиготной потерей локуса. Таким образом, мутации в гене *CDKN1B*, с потерей гетерозиготности или отсутствием экспрессии p27kip1, указывают на то, что p27kip1 проявляет себя как ген-супрессор опухолей в клетках нейроэндокринной системы. При исследованиях на животной модели в рамках синдрома МЭН4 выявлялись ФХЦ, медуллярный рак ЩЖ, гиперплазия ПЖ и АГ [71], позже в другом «МЭН1-подобном» клиническом случае без мутаций в гене *MEN1* – мелкоклеточная карцинома шейки матки, кортикотропинома и первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) [182].

Частым клиническим проявлением при синдромах МЭН1 и МЭН4, в 81% случаев, является ПГПТ, реже – АГ, в 42%. По типу гормональной секреции опухоли гипофиза при синдроме МЭН4 распределяются следующим образом: наиболее часто – соматотропиномы, далее кортикотропиномы, НАГ и пролактиномы с равной степенью встречаемости. Возраст манифестации заболевания варьирует от 30 до 79 лет. Помимо паратиром и АГ могут развиваться другие опухоли, такие как карциноиды бронхов и желудка, гастриномы, папиллярный рак ЩЖ, объёмные образования ПЖ и надпочечников [196].

Фенотипические особенности, связанные с синдромом МЭН4, не определены из-за небольшого числа зарегистрированных случаев, а в «МЭН-подобных»-семьях нет значительных фенотипических различий по сравнению с МЭН1-семьями [197], при отсутствии которых диагноз установить только по клиническим проявлениям не представляется возможным. Характеристики АГ, ассоциированные с МЭН1 и «МЭН-подобными» синдромами, приведены в Таблице 3 [22]).

Таблица 3 – Аденомы гипофиза при МЭН1 и МЭН4 синдромах [22]

	<i>МЭН1</i>	<i>МЭН4</i>	<i>P</i>
Возраст (лет)	38±15	36±15	NS
	11±9	10±6	NS
Тип аденом гипофиза			
ПРЛ-продуцирующая АГ	85	68	NS
СТГ-продуцирующая АГ	12	15	NS
АКТГ-продуцирующая АГ	6	7	NS
	13	2	NS
НАГ	20	18	NS
Размер аденом гипофиза			
Микро-	19 (14%)	64 (58%)	<0,001
Макро-	116 (85%)	46 (42%)	
Размер опухоли гипофиза (количество пациентов, %)	39 (29%)	15 (14%)	<0,001
Ремиссия заболевания (n, %)	49 (42%)	83 (90%)	<0,001

3. Карни комплекс (Carney complex, CNC)

Карни комплекс (CNC) – редкое наследственное заболевание, чаще встречается у женщин, чем у мужчин, характеризуется сочетанием проявлений по типу МЭН с кожными и кардиальными [3].

АГ при CNC в основном представлены соматотропиномами и/или сомато-пролактиномами. У больных с опухолями гипофиза при CNC в 10–12% случаев встречается клинически выраженная акромегалия, значительное повышение уровня СТГ и/или общего ПРЛ крови. Около 2/3 пациентов имеют умеренную гиперпролактинемию, истинные пролактиномы при данном синдроме в литературе описаны редко [106,183,198].

Другими эндокринными проявлениями при CNC являются гиперкортицизм в рамках синдрома Иценко – Кушинга (СИК), доброкачественные и злокачественные образования ЩЖ, яичек (крупноклеточные опухоли из клеток Сертоли с кальцификацией) [164, 184], неэндокринными – пятнистая пигментация и миксомы кожных покровов/слизистых, сердца, молочных/грудных желёз (а также аденомы

протоков), псаммоматозные шванномы, множественные голубые невусы, остеохондромиксомы. Диагноз CNC устанавливается по двум главным критериям или одному в сочетании с подтверждённой мутацией в гене *PRKARIA* у пробанда, либо родственника первой линии. Для пациентов с CNC в 75% случаев характерен патологический секреторный ответ СТГ и ПРЛ крови на стимуляционные пробы, по результатам иммуногистохимического исследования (ИГХ-исследования) большинство соматотропином окрашиваются и на ПРЛ, известны единичные случаи АГ с положительным окрашиванием на альфа-субъединицу гликопротеиновых гормонов, бета-ТТГ, -ЛГ, -ФСГ, но ни одного – на экспрессию опухолью АКТГ [106,198].

CNC имеет аутосомно-доминантный тип наследования и ассоциирован с мутациями I-альфа регуляторной субъединицы гена супрессора протеинкиназы А (*PRKARIA*), с локусом, расположенным на хромосоме 17q24 (в 60% случаев) [3].

Ген, отмеченный на хромосоме 2p16, до сих пор достоверно не установлен, вероятно, отвечает за развитие заболевания у 30–40% больных, без подтверждённых мутаций в известном локусе гена *PRKARIA* [106].

Протеинкиназа А, цАМФ-зависимая протеинкиназа (ПК-А), действие которой опосредовано уровнем цАМФ в клетке, осуществляет активацию и инактивацию ферментов и других белков за счёт фосфорилирования, играет ключевую роль в клеточной пролиферации, транскрипции и апоптозе через широкий спектр метаболических и регуляторных путей. Инактивирующие мутации в гене *PRKARIA* выявлены у 60% пациентов с CNC, что отвечает диагностическим критериям синдрома [185-186].

Активирующие мутации в том же гене приводят к нарушению нуклеотидной последовательности, развитию стоп-кодонов и последующему нонсенс-опосредованному распаду мРНК [177]. Как и в случае с синдромом МЭН1, соматические мутации в гене *PRKARIA* не обнаружены при спорадических АГ. Существует вероятность, что имеются другие гены, связанные с развитием CNC.

При некоторых опухолях гипофиза в рамках данного синдрома определяется амплификация или делеция гена на участке 2p16 локуса CNC2 [187].

Пенетрантность АГ среди больных с CNC составляет 88–97%. Мутации в гене *PRKARIA*, обнаруженные в 80% случаев у лиц с «отягощённой» родословной, могут считаться семейными, тогда как остальные, в 20% – результат новых мутаций, до настоящего времени не выявленных и/или ещё не описанных [102,107].

4. Изолированные семейные аденомы гипофиза (Familial isolated pituitary adenomas, FIPA)

Изолированные семейные АГ (FIPA) включают в себя все случаи опухолей гипофиза с двумя или более представителями одной семьи с различными по типу гормональной секреции АГ, без проявлений, характерных для других наследственных синдромов, таких как МЭН1 и МЭН4, CNC.

В настоящее время известен один ген, достоверно приводящий к развитию синдрома FIPA – *AIP*, расположенный на хромосоме 11q13, состоящий из 6 экзонов и взаимодействующий с AhR. Белок AIP широко экспрессируется в сердце, лёгких, почках, печени, селезёнке, кишечнике, ПЖ, яичниках и яичках, предстательной железе, скелетных мышцах, тимусе, головном мозге и гипофизе; имеет три тетрапептидных домена, завёрнутых антипараллельной парой альфа-цепей и с-концом свободной карбоксильной группы 7-альфа. С-концевой участок играет важную роль во взаимодействии с другими белками, в FIPA-семьях снижается его способность связываться с белками-партнёрами, AhR или фосфодиэстеразой 5-го типа, утрачивается активность в качестве гена-супрессора. Описано множество мутаций в гене *AIP* (Рисунок 4 [75, 77, 112]), из них 113 нарушений нуклеотидной последовательности ответственны за развитие АГ [8, 60, 76, 79–82].

FIPA характеризуется аутосомно-доминантным типом наследования и отличается неполной пенетрантностью, в связи с чем только у 20–30% представителей FIPA-семей и у 40% – с изолированными семейными соматотропинами (IFS) подтверждаются мутации в гене *AIP* (AIP-позитивные) [112], у остальных 70–80%, вероятно, имеются мутации неизвестного в настоящее время гена и/или генов (AIP-негативные пациенты). FIPA-семьи различаются по типу гормональной активности на гомогенные и гетерогенные [60,80,84].

Для AIP-позитивных семей характерны фенотипы соматотропином и/или пролактином, смешанных соматопролактином, однако мутации в гене *AIP* приводят к различным клиническим фенотипам в разных семьях. В FIPA-семьях с гомогенным распределением пролактином мутаций в гене *AIP* по данным литературы зарегистрировано не было.

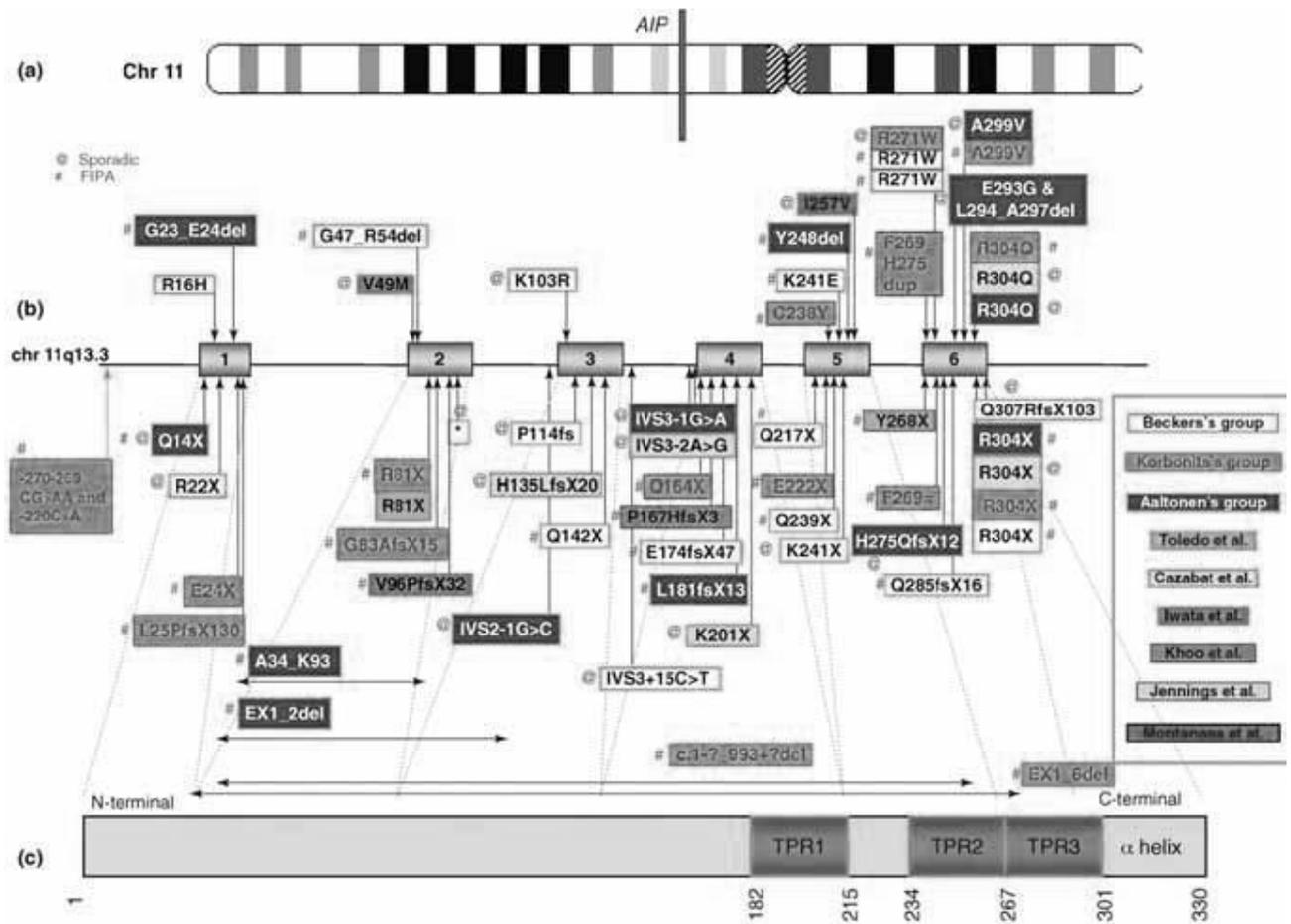


Рисунок 4 – Мутации в гене *AIP* [75,77,112]

Распределение опухолей гипофиза по типу гормональной секреции у пациентов с FIPA представлено на Рисунке 5 [87].

В рамках FIPA-когорт у AIP-позитивных пробандов отмечается более ранний возраст дебюта заболевания (до 18 лет) и развития гигантизма, чем у лиц из AIP-негативных семей. Молодые пациенты с соматотропиномами и/или соматопролактиномами без известной «семейной истории» имеют повышенный риск наследования мутаций в гене *AIP* [78,80].

У AIP-позитивных и негативных лиц в 89% и 71%, соответственно,

встречаются макроаденомы [80].

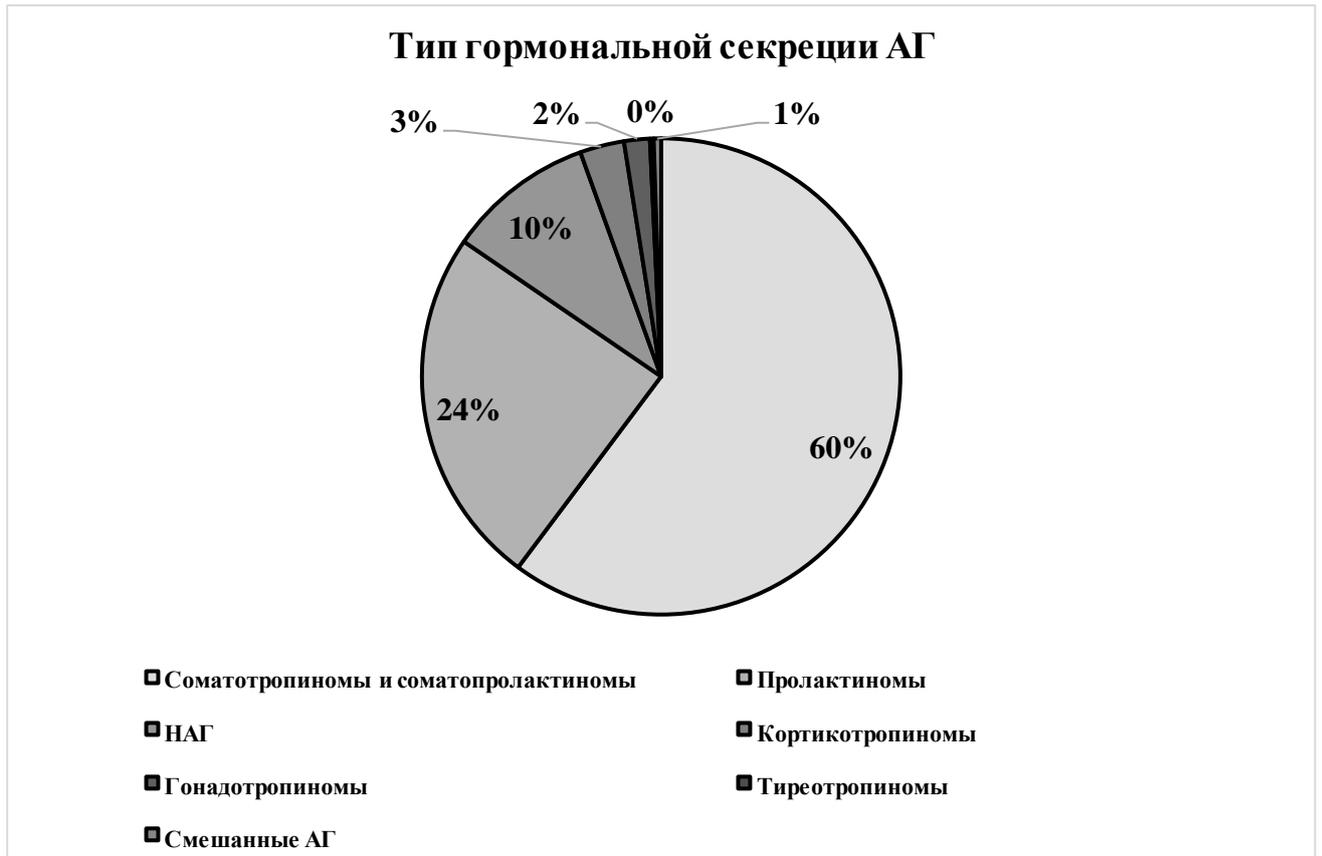


Рисунок 5 – Распределение опухолей гипофиза по типу гормональной секреции у пациентов с FIPA [87]

Пациенты с объёмными образованиями гипофиза и мутацией в гене *AIP* имеют более агрессивное течение заболевания, быстрый и чаще инвазивный рост опухоли, резистентность к различным методам лечения, высокую частоту рецидивирования после хирургических вмешательств, чем в *AIP*-негативных семьях и/или при спорадических случаях [76,80]. Лечение FIPA-пробандов с соматотропиномами является трудной задачей, как правило, с неудовлетворительным и/или низким ответом на терапию аналогами соматостатина [76]. Клинический опыт долгосрочных наблюдений за данными больными и бессимптомными носителями мутаций в гене *AIP* в настоящее время отсутствует.

Так как в 70–80% случаев генетическая мутация в известном гене не подтверждается, важным остаётся вопрос дальнейшего поиска генов-кандидатов, ответственных за развитие FIPA. Пенетрантность данной патологии низкая, что отмечено ещё при первом описании заболевания [26,84] в исследовании

J. Vierimaa и соавт. в 2006 году и составило 15% среди оригинальной большой семьи с мутациями в гене *AIP* у её представителей [60]. Дальнейшие работы среди *AIP*-позитивных FIPA-семей показали максимальный процент пенетрантности, составивший 30% [85]. S. Igreja и соавт. в исследовании 2010 года отметили, что среднее число пациентов, с подтверждёнными мутациями в гене *AIP* в *AIP*-позитивных семьях, составило 3,2, в *AIP*-негативных – 2,2. Факторы, влияющие на пенетрантность, трудно определить, и в настоящее время изучаются возможности выявления второго локуса, ответственного за развитие FIPA [76,80,86].

5. Синдром, ассоциированный с развитием феохромоцитом/параганглиом (ФХЦ/ПГ)

Сукцинатдегидрогеназа (SDH) – митохондриальный фермент, участвующий в дыхательной цепи переноса электронов в процессе окислительного фосфорилирования, экспрессия которого значима для гипофиза. Субъединицы SDHx (A, B, C, D) действуют как супрессоры опухолевого роста [17-18]. Мутации генов, инактивирующие данные субъединицы, способствуют развитию гипоксии, активируют фактор, индуцируемый 1-альфа (HIF-1), и инициируют опухолевый рост; кодирующие субъединицы сукцинатдегидрогеназы A, B, C и D (*SDHA*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD*) вовлечены в развитие изолированных АГ в сочетании с ФХЦ, ПГ и другими НЭО [19-20]. Эти проявления объединены в синдром феохромоцитом/параганглиом (ФХЦ/ПГ). При спорадических опухолях гипофиза мутаций в субъединицах SDHx не обнаружено, а в 75% случаев семейных форм, преимущественно, соматотропином и пролактином [30,137], выявлены мутации в вышеуказанных генах [19-20,103].

Особенности течения и лечения АГ, ассоциированных с мутациями в субъединицах SDHx, в настоящее время являются предметом активного изучения. Молекулярно-генетическое тестирование следует рассматривать как метод диагностики для всех представителей семей с сочетанием АГ и ФХЦ/ПГ [138].

6. DICER-патии

DICER-патии – группа редких генетических заболеваний с аутосомно-доминантным типом наследования, предрасполагающих к развитию различных опухолевых (таких как плевропульмональная и гипофизарная бластомы, АГ,

кистозная нефрома, мезенхимальная гамартома печени) процессов, развивающихся, преимущественно, в детском возрасте, описаны случаи поражения ЩЖ с формированием фолликулярной неоплазии, доброкачественного и злокачественного характера, папиллярного рака ЩЖ [92,113].

Генетическая оценка опухолевой ткани больных при исследовании DICER-патий выявила не только унаследованную мутацию в одном аллеле гена *DICER1*, но и приобретённую соматическую мутацию в другом, что подтверждает гипотезу о двуаллельной мутации в гене *DICER1*, предложенную М. Brenneman и соавторами в 2015 году. Научные работы последних лет указывают на роль *DICER1* в качестве гена-супрессора и акцентируют внимание в двуаллельной теории на соматических мутациях в «горячих точках» домена рибонуклеазы из семейства РНКазы IIIb. Мутации в данном гене нарушают регуляцию мРНК, имитируя эффект её активации на хромосоме 19 (C19MC) [90, 91]. Изменение процессинга мРНК является движущей силой в патогенезе некоторых опухолей, включённых в DICER-патии [92].

7. X-сцепленный акрогигантизм (X-LAG синдром)

Синдром X-сцепленного акрогигантизма (X-LAG) – форма наследственного гигантизма, выявляется в раннем детстве и связана со значительным повышением уровней СТГ, ИПФР-1 и общего ПРЛ крови, сопровождается гиперплазией клеток гипофиза и/или формированием АГ с различными типами гормональной секреции, в отдельных случаях повышением показателя СРГ крови. К развитию синдрома приводит микродупликация на хромосоме Xq26.3 в гене *GPR101*. Все известные на сегодняшний день случаи X-LAG фенотипически протекают с чётким началом заболевания до 5 лет, раньше, чем у больных с другими формами гипофизарного гигантизма. Молодой возраст дебюта болезни у пробанда, выраженная гиперсекреция СТГ крови и агрессивный рост АГ протекают аналогично тому, как и у самых высоких в истории пациентов.

Синдром включает в себя гипоталамическую дисрегуляцию секреции СРГ, мутации в гене *GPR101* [88-89], интенсивный рост опухоли гипофиза без необходимого и своевременного лечения [90-91].

8. Синдром МакКьюн – Олбрайта (McCune – Albright syndrome, MAS)

Синдром МакКьюн – Олбрайта (MAS) – редкое мультикомпонентное генетическое заболевание, в основе которого лежат соматические мутации в гене *GNAS* [108]. Практически все проявления синдрома результат повышения уровня внутриклеточной цАМФ: фиброзная дисплазия (ФД) [188]; гиперплазия эндокринных органов с образованием опухолей и избыточной секрецией гормонов; гиперпигментация кожных покровов.

Ген *GNAS* расположен на хромосоме 20q13 и имеет 13 кодирующих экзонов [189]. *Gsa* генерируется в промоторной области экзона 1 и экспрессируется биаллельно в большинстве тканей организма, включая проксимальные каналцы почек, ЩЖ, гонады, соматотрофные и клетки центральной нервной системы (ЦНС) [190-192].

Степень клинического участия при MAS диктуется распределением мутантных клеток и зависит от этапа, на котором произошла мутация:

1) в период раннего эмбрионального развития приводит к более тяжёлым поражениям вследствие мозаичного распределения нарушения нуклеотидной последовательности в тканях всех трёх зародышевых слоёв (экто-, мезо-, энтодермы);

2) в период позднего эмбрионального развития – к солитарной эндокринной опухоли и/или ФД.

Тканеспецифический импринтинг *Gsa* влияет на определение фенотипа, так как активирующие мутации *Gsa* в соматотропинах происходят исключительно в материнской аллели [193]. Может ли активация *XLas*, приводящая к мутации *Arg201His* в отцовской аллели [194], играть значимую патологическую роль в патогенезе MAS, развитии ФД и/или других опухолей эндокринной системы, до конца не ясно.

Классически MAS определяется как триада признаков, включающая в себя ФД, пигментные пятна на кожных покровах цвета «кофе с молоком» и раннего полового созревания. Дополнительными клиническими проявлениями синдрома являются внутримышечные миксомы, холестатический гепатит, сердечно-сосудистые аномалии, полипы ЖКТ, в редких случаях раки щитовидной, молоч-

ных желёз и костей. ФД встречается как в качестве изолированного поражения, при отсутствии других признаков MAS, так и в рамках вышеизложенной триады.

В связи с яркой клинической картиной MAS и ФД основой диагностики являются фенотипические проявления. ФД поражает кости свода черепа и проксимального отдела бедренной кости, диагностируется на основании характерных рентгенологических признаков. Больным с подтверждённой ФД необходим скрининг на другие эндокринные нарушения. Преждевременное половое созревание проявляется ранним началом формирования вторичных половых признаков у детей: ювенильными маточными кровотечениями и преждевременным развитием молочных желёз у девочек, ранней вирилизацией у мальчиков; подтверждается подавлением экспрессии гипофизарных гонадотропных гормонов при стимуляции ГнРГ. Пациенты с MAS могут иметь манифестный или субклинический тиреотоксикоз и узловые образования ЩЖ. Выраженный гиперкортицизм с развитием синдрома Иценко – Кушинга (СИК) встречается в неонатальном периоде и требует ранней диагностики и лечения, характеризуется агрессивным течением заболевания и ранней смертностью больных. Лабораторно может отмечаться высокий уровень СТГ крови, особенно у пациентов с краниофациальной формой ФД. Несмотря на умеренное повышение уровня инсулиноподобного фактора роста 1 (ИПФР-1) крови и отсутствие визуализации АГ по МРТ/МСКТ головного мозга у лиц с MAS требуется назначения аналогов соматостатина, а при выявлении опухолей гипофиза с гиперсекрецией СТГ – хирургическое вмешательство. Небольшая выборка пациентов с данным синдромом не позволяет достоверно судить об эффективности применения медикаментозной (аналогов соматостатина, антагонистов рецепторов СТГ) и лучевой терапии. Молекулярно-генетическое обследование на выявление активирующих мутаций Gsa широко доступно для выполнения, но нуждается в более высокой чувствительности метода тестирования, что осложняется мозаичным характером мутации. Особенности течения и лечения MAS аналогичны таковым при CNC [195].

9. Гены-кандидаты, ассоциированные с развитием аденом гипофиза

К настоящему времени существует много научных работ о влиянии

на развитие наследственных АГ мутаций в следующих генах *MEN1*, *CDKN1B*, *PRKARIA*, *GNAS*, *AIP*, *SDHA*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD*, а кроме вышеописанных, выявлялись мутации и в других генах (*PRKCA*, *CDKN2C*, *CDKN2A*, *POU1F1*, *PTTG2*) белковые продукты которых функционально связаны с уже известными путём внутриклеточного сигналинга.

Однако, несмотря на имеющиеся молекулярно-генетические исследования по 1–4 генам, ассоциированным с развитием наследственных АГ, наличием чётких данных о клинических проявлениях при некоторых наследственных синдромах, таких как МЭН1, МЭН4 и FIPA, установить молекулярно-генетическую природу заболевания удаётся крайне редко [8, 93, 98, 201]. Это связано, преимущественно, с низкой пенетрантностью заболеваний и частым отсутствием генетических дефектов в известных генах, что требует большего количества научных работ по данной тематике и проведения последовательного секвенирования всех известных и/или новых генов-кандидатов, что достаточно трудоёмко, в отличие от внедрения технологий NGS, позволяющих упростить диагностику моногенных заболеваний за счёт сокращения временных и финансовых затрат.

В научных работах последних лет при БИК и X-LAG обнаружены мутации в гене *USP8*, что может быть новым этапом в изучении молекулярной этиологии АГ.

10. Особенности современного подхода к молекулярно-генетическому тестированию

Ниже описаны особенности современного подхода к молекулярно-генетическому тестированию и интерпретации результатов на примере наиболее изученных наследственных синдромов, таких как МЭН1 и FIPA.

Герминативные мутации, найденные у пациентов с синдромом МЭН1, включают в себя изменения нуклеотидной последовательности, расположенные по всей кодирующей области, состоящей из 1830 пар аминокислотных оснований в составе нуклеотидов и сплайс-сайтов в гене *MEN1*. Для выявления в нём мутаций выполняется молекулярно-генетическое исследование всей кодирующей области и фланговых последовательностей. Несмотря на то, что в последние

десятилетия разработаны различные методы определения мутаций, прямое секвенирование остаётся «золотым стандартом» в молекулярно-генетической диагностике. Крупные делеции захватывают одно или несколько оснований в экзоне гена *MEN1*, и их определение обязательно в клинической практике, хотя обычно они не обнаруживаются по методу Сэнгера. Некоторые работы показали, что делеции в гене *MEN* в целом являются сравнительно редкой причиной развития синдрома. Мультиплексная проба-зависимая лигазная реакция с последующей амплификацией (Multiplex ligation dependent probe amplification, MLPA) является быстрым, специфичным и чувствительным методом для обнаружения больших делеций [140]. Мутации в гене *MEN1*, нарушая функцию менина, формируют преждевременные стоп-кодоны в области кодирующих белков, грубые делеции рассматриваются как патологические, приводят к остановке синтеза и образованию усечённых белков, включая нонсенс-мутации сдвига рамки считывания из-за небольших делеций и вставок, а также вызывают изменения нуклеотидной последовательности, произошедшие в участках белков, связанных со сплайсингом. В случае если миссенс-мутация не затрагивает наиболее высоко расположенной части интрона-экзона, сдвиг рамки считывания путём делеции или вставки в отношении синонимичных кодонов (то есть изменения в ДНК-последовательности без воздействия на соответствующую аминокислоту) оказывается крайне важным различием между патологическими вариантами и нейтральными и/или обычными полиморфизмами, встречающимися при молекулярно-генетическом тестировании гена *MEN1*. Изменения нуклеотидной последовательности, имеющие неизвестную клиническую значимость для пациента, называются неклассифицированными вариантами (UVs). При многих нарушениях с неизвестной клинической значимостью для больных, желательны, дополнительные данные, что помогут классифицировать как патологические или непатологические. Функциональный анализ UVs путём изучения их влияния на межбелковые взаимодействия и биохимическую активность в модельных системах (клеточных культурах, генетически модифицированных организмах) не применяется в клинико-диагностических условиях, а лишь с помощью молекулярно-генетического

тестирования. Расширенное тестирование предпочтительно выполнять при каждом обнаружении неизвестного ранее изменения в гене *MEN1*. Если патогенетическая мутация идентифицируется в пределах семьи, то все её представители – кандидаты для скрининга на аналогичную мутацию, что осуществляется после медико-генетического консультирования, информирования пациентов о данной патологии, преимуществах и недостатках диагностики. Самым ранним проявлением синдрома МЭН1 стала опухоль гипофиза, описанная у пробанда в 5 лет, в связи с чем молекулярно-генетическое тестирование рекомендуется проводить, начиная с данного периода [139]. Ранний возраст дебюта при других наследственных синдромах определён не всегда. Синдром МЭН1 рассматривается как генетически однородная патология, однако в ряде семей, удовлетворяющих клиническим критериям, герминативные мутации у родственников пробанда обнаруживаются не всегда. Вероятно, что изменения у данных больных локализованы в участках гена, которые не исследованы ранее, например, в регуляторных последовательностях. Отсутствие мутаций в гене *MEN1* в ходе генетического анализа не может полностью исключать наличие наследственного синдрома, а молекулярно-генетическое тестирование должно считаться неинформативным. Результаты генетического исследования интерпретируются как доказательные, только после подтверждения патогенных нарушений у всех представителей семьи с АГ.

Изолированное изучение мутаций в одном гене методом Сэнгера наиболее экономически эффективно для наследственных нарушений с низкой фенотипической и генетической гетерогенностью, по мере увеличения неоднородности клинического диагноза преимущество отдаётся секвенированию следующего поколения. В связи с низкой производительностью метода прямого секвенирования при моногенных заболеваниях перспективным стало применение технологий высокопроизводительного параллельного секвенирования как одного гена, так и одновременно панели генов-кандидатов, что сокращает временные и финансовые затраты на генетическое тестирование [132].

Целесообразно проводить молекулярно-генетическое тестирование родственников из групп риска в семьях, имеющих представителя с выявленным

патогенным вариантом изменений нуклеотидной последовательности, что позволит снизить заболеваемость и смертность путём ранней диагностики и лечения пациентов с моногенными заболеваниями. После оценки генетического статуса исследуемых больных, неотъемлемой задачей является медико-генетическое консультирование и предоставление информации отдельным членам семьи и/или всем её представителям о генезе, наследовании и последствиях найденных генетических нарушений [112].

Говоря о важном для настоящей научной работы синдроме FIPA нужно упомянуть, что скрининг мутаций в гене *AIP* включает молекулярно-генетическое тестирование изменений отдельных пар оснований в нуклеотидной последовательности. Если мутация в данном гене идентифицируется в FIPA-семье, то возможным носителям-представителям семьи рекомендован генетический анализ на подтверждение аналогичной мутации. Больным, имеющим нарушения нуклеотидной последовательности в гене *AIP*, необходимо регулярно проходить лабораторное обследование и повторять визуализирующие методы диагностики, такие как МРТ/МСКТ головного мозга. Учитывая молодой возраст дебюта развития АГ в некоторых FIPA-семьях, молекулярно-генетическое тестирование детей в *AIP*-позитивных семьях с прогностической целью рассматривается в возрасте до 4 лет.

В рамках нашего исследования разработана информация для проведения медико-генетического консультирования пациентов и их родственников о наследственных заболеваниях, сопровождающихся развитием изолированных аденом гипофиза и предрасположенности к данным заболеваниям (Приложение Б).

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Материалы исследования

Настоящее исследование проведено на базе отделений нейроэндокринологии и остеопатий (зав. отделением д. м. н., профессор Рожинская Л. Я., д. м. н. Белая Ж. Е.), нейрохирургии (зав. отделением д. м. н. Григорьев А. Ю.), наследственных эндокринопатий детского возраста (зав. отделением д. м. н. Тюльпаков А. Н.) ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (президент

Центра – академик РАН Дедов И. И.). Набор больных осуществлялся с 2014 по 2019 года.

В популяции скрининга, среди 250 пациентов с установленными по лабораторно-инструментальным обследованиям АГ с различными типами гормональной секреции, проведён сбор семейного анамнеза, при котором у 36 представителей семей, позже включённых в основную группу, подтверждено наличие одного и более родственника (всего 45) с опухолями гипофиза различной гормональной активности по результатам медицинской документации и/или со слов исследуемого, из оставшихся ($n = 214$) больных – 36 составили группу сравнения (Рисунок 6).

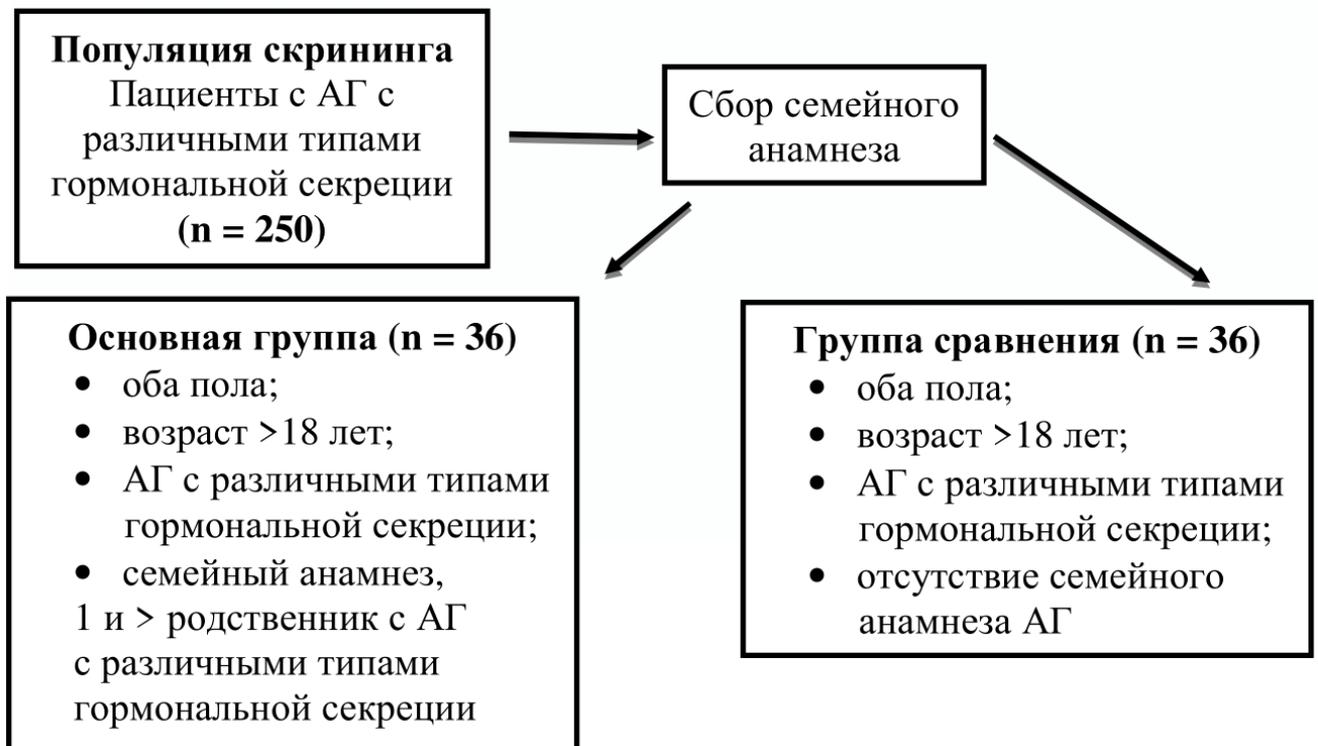


Рисунок 6 – Скрининг основной и группы сравнения

В результате чего в диссертационную работу вписано 72 пациента (основные результаты исследования, страница 49). Критериями включения для представителей семей основной (13 пробандов с акрогигантизмом и двое с фенотипом синдрома MAS) и группы сравнения стали оба пола, возраст на момент исследования старше 18 лет, подтверждённые АГ с различными типами гормональной активности, отличительным являлось лишь наличие и/или отсутствие семейного

анамнеза опухолей гипофиза.

Для больных первой группы использовался сплошной способ формирования выборки, для второй – метод подбора пар, проводившийся по следующим показателям:

1) *полу*

В связи с разницей референсных значений ИПФР-1 крови в разных возрастных группах (клинико-диагностическая лаборатория ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России) выделены подгруппы для мужчин и женщин:

- 1-я подгруппа – 16-20 лет;
- 2-я подгруппа – 21-24 лет;
- 3-я подгруппа – 25-39 лет;
- 4-я подгруппа – 40-55 лет;
- 5-я подгруппа – >55 лет

В связи с разницей референсных значений общего и биоактивного (мономерного) ПРЛ крови по полу в разных возрастных группах (клинико-диагностическая лаборатория ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России) выделены подгруппы:

для женщин

- 1-я подгруппа – 19-49 лет;
- 2-я подгруппа – >50 лет;

для мужчин

- 1-я подгруппа – 19-39 лет;
- 2-я подгруппа – >40 лет

2) *возрасту*

Возраст пациента на момент исследования, в соответствии с периодизацией, принятой Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в 2019 году [100]:

- ранний и молодой возраст до 44 лет;
- средний возраст до 66 лет;
- пожилой и старческий возраст до 90 лет

3) *типу гормональной секреции АГ:*

- соматотропиномы;
- пролактиномы;
- НАГ;
- кортикотропиномы;
- тиреотропиномы

Гонадотропиномы в связи с редкой встречаемостью отсутствовали в выборке обеих групп настоящего исследования.

4) категориальному размеру АГ

В основу деления по размеру опухоли гипофиза была положена классификация J. Hardy 1973 года, где выделены микроаденомы (размером <1 см) и макроаденомы (>1 см).

5) расчётному объёму опухоли гипофиза

Объём опухоли (V) рассчитывался по формуле, предложенной G. Di-Chiro и K. V. Nelson в 1962 году: $V = 0,5 \times L \times W \times T$, где L – высота аденомы, W – ширина, T – толщина, выраженные в мм.

По всем показателям сравнения не было подобрано пары к пациентке основной группы с тиреосоматотропиномой в связи с редкостью патологии, в качестве сравнения для неё выбрана больная с соматотропиномой, сопоставимая по всем критериям включения, кроме типа гормональной секреции.

Критериями исключения для пациентов обеих групп стали клинико-лабораторные проявления, характерные для синдромов МЭН 1-го и 4-го типов, Карни комплекса (CNC).

Пробандам из основной группы выполнено молекулярно-генетическое исследование методом высокопроизводительного параллельного секвенирования с использованием панели, включающей 15 генов-кандидатов, больным из группы сравнения NGS не проводилось.

Согласно дизайну, исследование наблюдательное, одномоментное, сравнительное для представителей с наследственными формами АГ в основной группе и без семейного анамнеза в группе сравнения, также осуществлялось несравнительное исследование серии клинических случаев.

Настоящая научная работа проведена после её одобрения Локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, протокол заседания №12 от 22 октября 2014 года. Всеми больными, включёнными в исследование, подписано добровольное информированное согласие, информирование родственников (informed consent) о результатах клинического обследования и молекулярно-генетического тестирования – только с разрешения пациентов.

2.2. Методы исследования

2.2.1. Клинические методы обследования

Всем 72 пациентам обеих групп выполнено клиничко-лабораторное обследование: диагностика и лечение АГ с различными типами гормональной секреции в соответствии с установленным диагнозом.

На этапе подбора больных обеих групп собраны следующие сведения:

- демографические (пол, возраст пациента на момент дебюта заболевания и исследования);
- антропометрические (рост, вес, ИМТ);
- анамнез заболевания (длительность и тяжесть, предшествующее лечение и его эффективность);
- наследственный анамнез (с составлением генеалогического древа и изучением фотоархива), основанный на оценке, развивающихся клинических эффектов при АГ с различными типами секреции у пробанда и его родственников, и изучении медицинской документации;

Перечень вопросов для популяции скрининга с целью подтверждения наследственного анамнеза АГ у пациентов в нашей научной работе представлен в информированном методическом пособии (Приложение Б), сформулированном на основе, проведённого в 2017 году ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, национального опроса эндокринологов России по возможности диагностики и лечения акромегалии в различных регионах страны [95].

- клинические проявления (по типу гормональной секреции АГ);
- результаты лабораторного обследования (по типу гормональной секреции АГ);

– результаты инструментального обследования;
 – данные об оперативном вмешательстве, медикаментозной и/или лучевой терапии.

инструментального обследования;
 – данные об оперативном вмешательстве, медикаментозной и/или лучевой терапии.

Большинству пациентов обеих исследуемых групп, выполнено оперативное вмешательство (n=53) в отделении нейрохирургии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

2.2.2. Лабораторные методы обследования

72 представителям обеих групп, с учётом клинических проявлений (АГ, НЭО поджелудочной железы и др.), определены соответствующие тропные гормоны гипофиза, маркёры НЭО и другие показатели, для диагностики и оценки секреторного типа опухолей – лабораторное обследование крови в условиях клинико-диагностической лаборатории ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (зав. клинико-диагностической лабораторией – профессор, д. м. н. Гончаров Н. П., к. м. н. Никанкина Л. В.): СТГ (нг/мл 0,02-1,23), ИПФР-1 (нг/мл, для мужчин в возрастных подгруппах 16-20 лет – 119-511, 21-24 лет – 105-364, 25-39 лет – 82-283, 40-54 лет – 62-230, >50 лет – 16-245, для женщин 16-20 лет – 109-479, 21-24 лет – 102-351, 25-39 лет – 78-311, 40-55 лет – 51-271, >55 лет – 17-238) на автоматизированной системе Liason (DiaSorin, Италия), общий ПРЛ (мЕд/л для мужчин в возрастных подгруппах 19-39 лет – 66-436, >50 лет – 60-355, для женщин в возрастной группе 19-49 лет – 94-500, >50 лет – 69-340) – на Vitros 3600 (Johnson & Johnson, США), АКТГ (пг/мл 7,2-63,3), кортизол (нмоль/л 123-626), ТТГ (мМЕ/л 0,25-3,5) – на Cobas 6000 (Roche/Hitachi, Швейцария), для исключения основных проявлений, характерных для синдромов МЭН – паратиреоидный гормон (ПТГ) (пг/мл 15-65) на автоматизированной системе Cobas 6000 (Roche/Hitachi, Швейцария).

2.2.3. Инструментальные методы обследования

Всем 72 участникам обеих групп, включённым в исследование, для диагностики и оценки размеров и объёмов АГ выполнено МРТ головного мозга на Magnetom Harmony (Siemens, Германия) в отделении лучевой диагностики ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (зав. отделением профессор, д. м. н. Воронцов А. В.), изучены протоколы уже проведённого ранее, до хирургического вмешательства, и в послеоперационном периоде с целью определения остаточной опухолевой ткани инструментального исследования.

На основании данных МРТ АГ были разделены по размеру на микро- (<10 мм) и макро- (>10 мм), в основу деления, как указывалось ранее, положена классификация J. Hardy 1973 года. Объём опухоли рассчитывался по формуле G. Di-Chiro и K. V. Nelson 1962 года (материалы исследования, страница 41).

Для исключения основных проявлений, характерных для МЭН1 и МЭН4, SNC, при повышении уровня общего кальция и ПТГ крови на момент лабораторного обследования, проводилось МСКТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства на компьютерном томографе (General Electric Optima 660, США).

Дополнительные лабораторные и инструментальные методы диагностики пациентов обеих групп использовались в зависимости от конкретной клинической ситуации.

2.2.4. Методы молекулярно-генетического анализа

36 лицам основной группы проведён забор цельной венозной крови, молекулярно-генетическое исследование осуществлено в лаборатории отделения наследственных эндокринопатий детского возраста ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, где выделена лейкоцитарная ДНК с использованием набора Wizard Genomic DNA Purification Kit (Promega, США), выполнены этапы подготовки проб панели генов-кандидатов перед NGS в соответствии со стандартными протоколами (<https://ioncommunity.thermofisher.com/community/protocols-home>):

1-й этап – контроль концентрации ДНК на приборе Qubit 3.0 Fluorometer (Thermo Fisher Scientific – Life Technologies, США) набором Qubit 3.0 dsDNA HS Assay Kit (Thermo Fisher Scientific – Life Technologies, США), разведение всех образцов до одинаковой концентрации ДНК.

2-й этап – создание библиотеки ДНК-фрагментов на наборе Ion AmpliSeq™ Library Kit 2.0 (Thermo Fisher Scientific – Life Technologies, США) и термоциклере Verity Thermal Cycler (Applied Biosystems, США):

- мультиплексная полимеразная цепная реакция (ПЦР) с 2 пулами праймеров Ion AmpliSeq™;

- отщепление праймеров и фосфорилирование;

- лигирование адаптеров и баркодов, очистка;

- измерение концентрации библиотеки на приборе Qubit 3.0 Fluorometer (Thermo Fisher Scientific – Life Technologies, США) набором Qubit 3.0 dsDNA HS Assay Kit (Thermo Fisher Scientific – Life Technologies, США);

3-й этап – подготовка матрицы для секвенирования:

- эмульсионная ПЦР с использованием набора Ion PGM™ Template OT2 200 Kit (Thermo Fisher Scientific – Life Technologies, США) и прибора Ion OneTouch™ 2 (Thermo Fisher Scientific – Life Technologies, США);

- обогащение микросфер на наборе магнитных частиц Ion PGM Enrichment beads (Thermo Fisher Scientific – Life Technologies, США) и приборе Ion OneTouch™ ES (Thermo Fisher Scientific – Life Technologies, США).

После подготовительных этапов загрузка проб на микрочип (Ion 316 Chip Kit v2 (Thermo Fisher Scientific – Life Technologies, США)) для проведения непосредственно NGS на полупроводниковом секвенаторе Ion Torrent™ PGM™ (Thermo Fisher Scientific – Life Technologies, США) набором Ion PGM™ Sequencing 200 Kit v2 (Thermo Fisher Scientific – Life Technologies, США).

С помощью программы Ion AmpliSeq™ Designer (<https://www.ampliseq.com>) создана панель из 15 генов-кандидатов (*MEN1*, *CDKN1B*, *PRKARIA*, *GNAS*, *AIP*, *SDHA*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD*, *PRKCA*, *CDKN2C*, *CDKN2A*, *POU1F1*, *PTTG2*, *DICER1*) и праймеры для мультиплексной проба-зависимой лигазной реакции с последующей

амплификацией (Multiplex ligation dependent probe amplification, MLPA). На программном обеспечении Torrent Suite™ (Thermo Fisher Scientific – Life Technologies, США) выполнен анализ данных метода NGS, благодаря ANNOVAR (<http://annovar.openbioinformatics.org>) – аннотирование выявленных изменений.

Всем 7 пациентам основной группы с клинически значимыми нарушениями нуклеотидной последовательности (19%), 4 их родственникам (9%) с подтверждёнными наследственными АГ, предложено медико-генетическое консультирование.

2.2.5. Методы статистического анализа

Размер выборки не был рассчитан предварительно, что обусловлено редкостью изучаемых патологий. Статистический анализ проведён с использованием онлайн-калькуляторов на веб-сайтах www.graphpad.com и www.socscistatistics.com.

Описательная статистика количественных признаков представлена медианами и квартилями (Me [Q₁; Q₃]). Для сравнения двух независимых выборок по количественным признакам использован U-тест Манна – Уитни, по бинарным признакам – двусторонний точный критерий Фишера (ТКФ). Критический уровень статистической значимости различий принят равным 0,05.

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1. Основные результаты исследования

В настоящем исследовании в основную группу включено 36 пробандов с различными по гормональной активности АГ, среди них 22 (61%) мужчины и 14 (39%) женщин. Далее информация по клинико-лабораторным характеристикам представителей семей первой группы (Таблица А.1).

Средний возраст на момент дебюта заболевания составил 32,8 [14; 75], а на момент проведения настоящей работы – 42,7 [20; 81].

С учётом периодизации ВОЗ 2019 года [100]:

– больных с началом заболевания в раннем и молодом возрасте (до 44 лет) отмечено 70% (n=25), – в среднем (до 66 лет) – 25% (n=9), – в пожилом и старческом (до 90 лет) – 6% (n=2);

– при исследовании – 56% (n=20), 33% (n=12) и 11% (n=4) соответственно.

16 семей с гетерогенным распределением АГ (44%) по типу гормональной секреции, из них:

– 7 (44%) с соматотропинами/пролактиномами;

– 6 (38%) – с соматотропинами/НАГ;

– 2 (13%) – с пролактиномами/НАГ;

– одна (6%) с тиреосоматотропиномой/соматотропиномой.

С гомогенным распределением внутри одной семьи – 56% (n=20), где с соматотропинами – 13 (65%), с пролактиномами – 4 (50%), НАГ – 2 (10%) и кортикотропинами – 1 (5%) (Рисунок 7).

Соматотропиномы (всего 81%, n=29) у мужчин выявлялись в 74% (n=14), у женщин – в 26% (n=5) случаев, соматотропролактиномы (всего 17%, n=6) из них: у мужчин – 83% (n=5), у женщин – 17% (n=1). Пролактиномы (всего 14%, n=5) описаны у одного мужчины и четырёх женщин в 20 и 80%, а НАГ (всего 11%, n=4) – у трёх женщин и одного мужчины в 75 и 25%, кортикотропинома и тиреотропинома – по одной у лиц каждого пола (Рисунок 8).

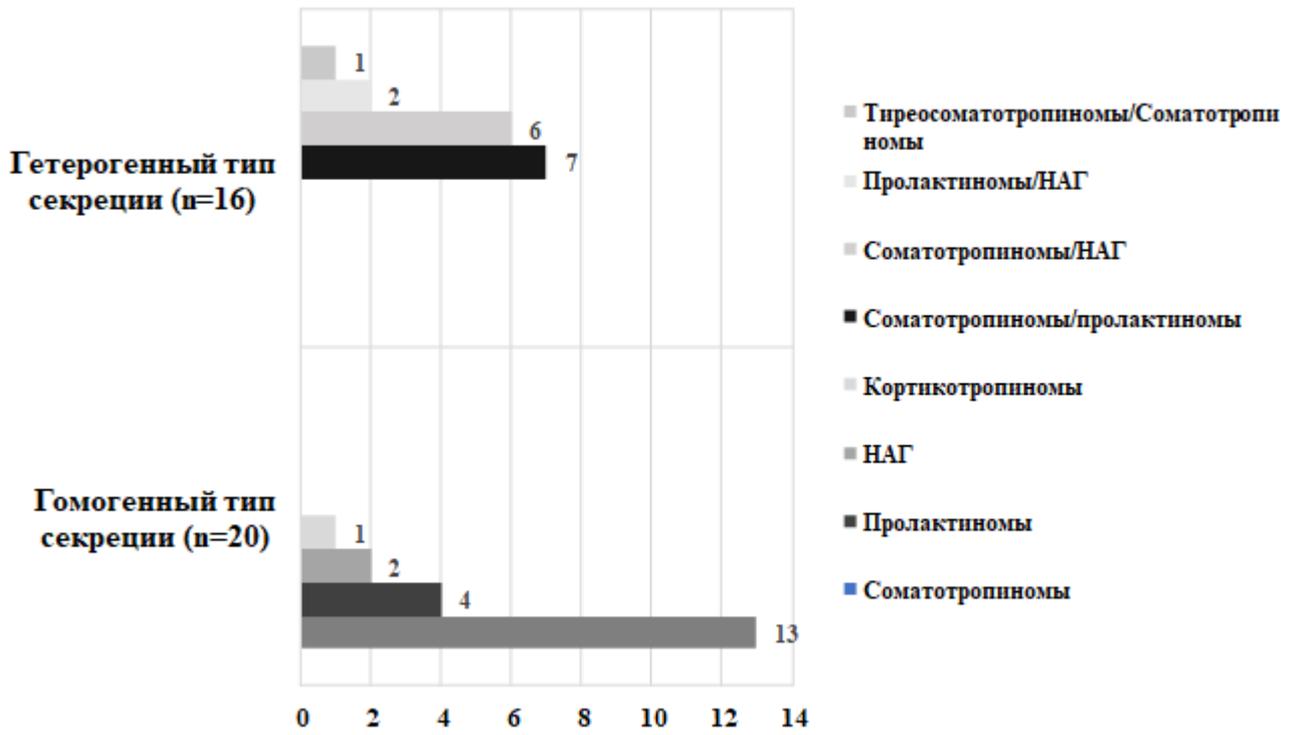


Рисунок 7 – Распределение АГ по типу гормональной секреции в семьях основной группы (n = 36)

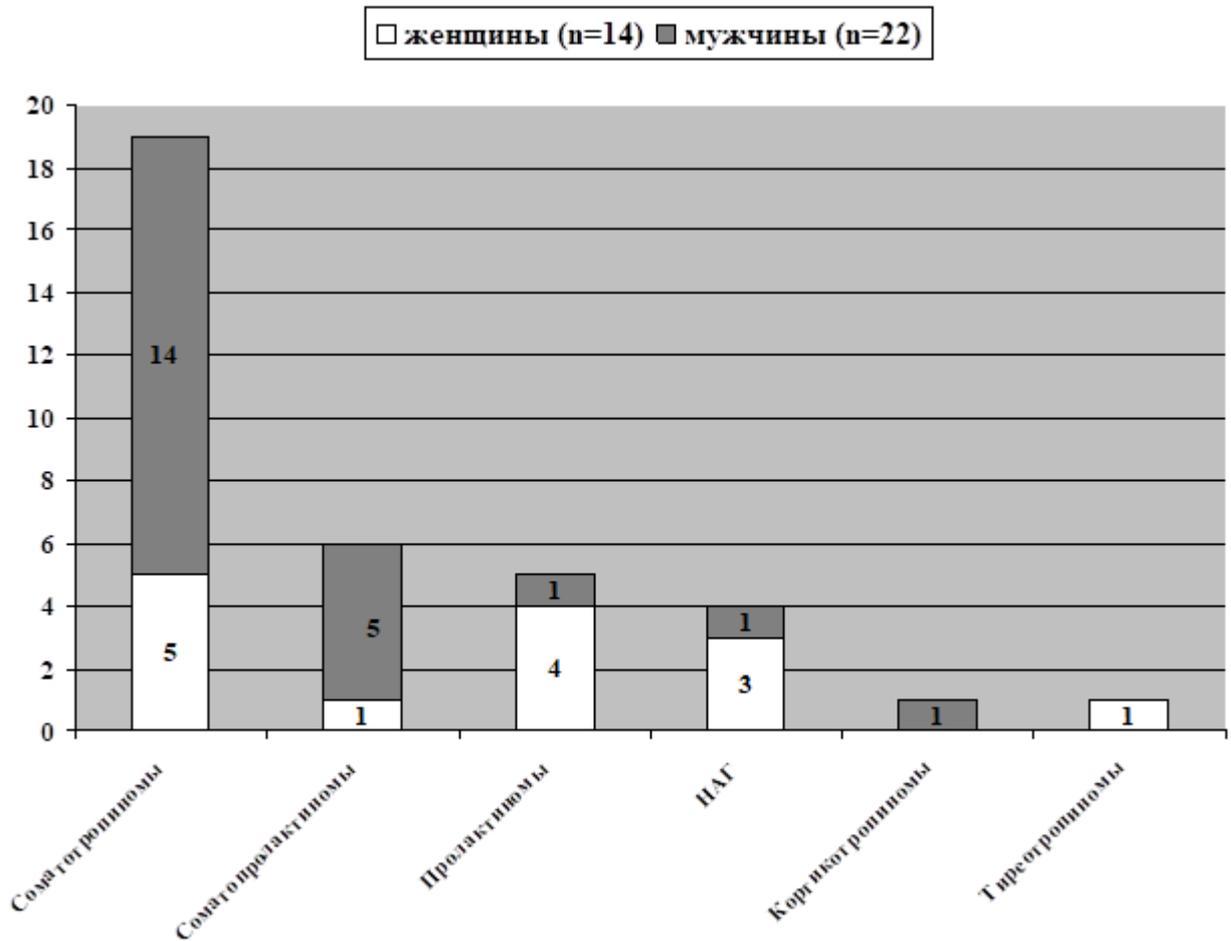


Рисунок 8 – Распределение гормональной секреции АГ по полу в основной группе (n = 36)

По собранному наследственному анамнезу выделено 45 родственников с различными по гормональной активности АГ, от одного до пяти в каждой семье, 26 (58%) мужчин и 19 (42%) женщин. Среди мужчин отмечено преобладание соматотропином (89%, $n = 23$), двое родственников с НАГ (8%) и один с пролактиномой (4%), среди женщин – 9 случаев соматотропином (47%), 5 и 4 – пролактины и НАГ (26 и 21%) и одна кортикотропинома (5%) (Рисунок 9).

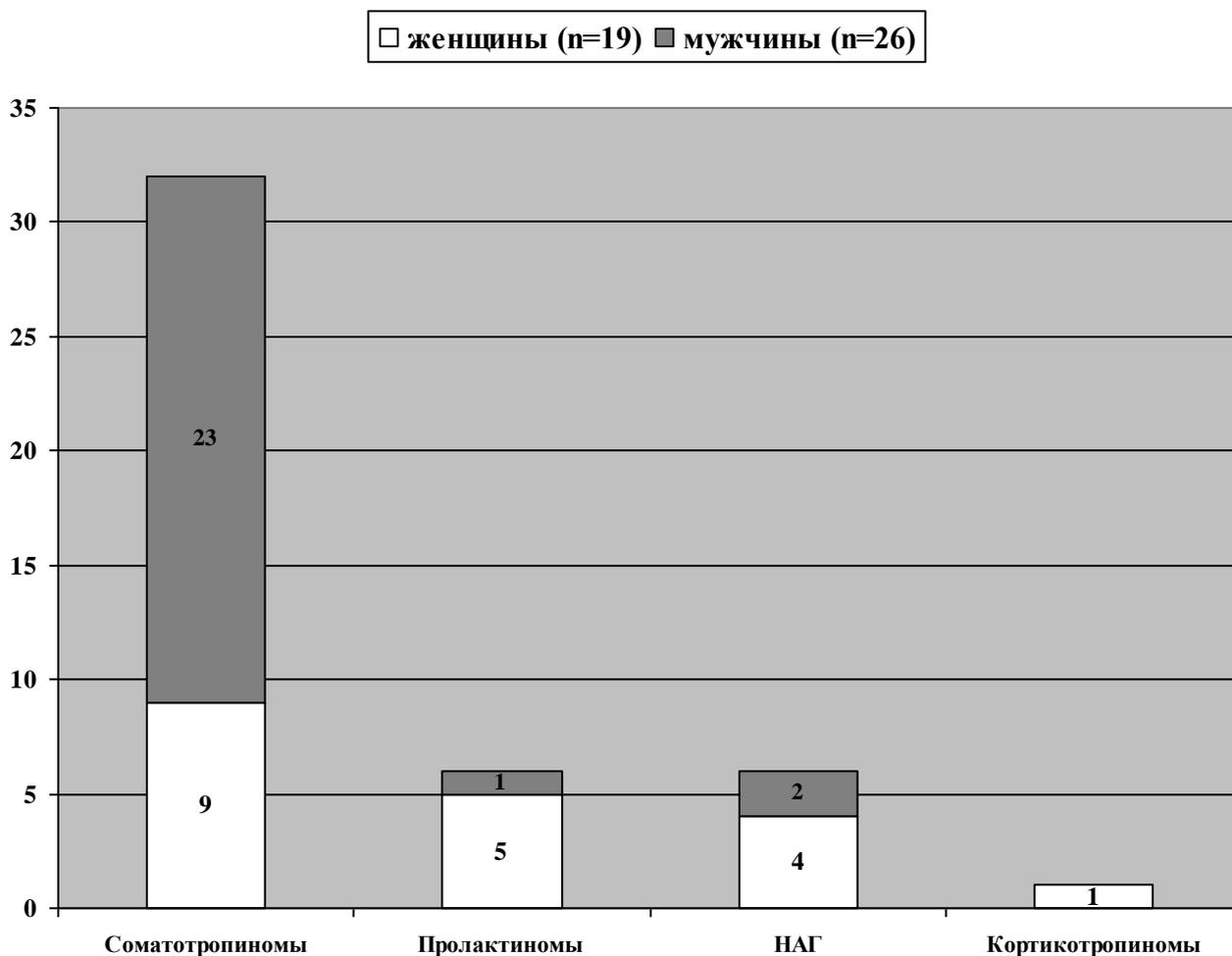


Рисунок 9 – Распределение гормональной секреции АГ по полу у родственников пациентов из основной группы ($n = 45$)

У представителей семей с соматотропиномами самый высокий уровень СТГ крови, зафиксированный на момент дебюта заболевания, составил 558 нг/мл (0,02-1,23), ИПФР-1 – 668 нг/мл (для мужчин в возрастных подгруппах 16-20 лет – 119-511, 21-24 лет – 105-364, 25-39 лет – 82-283, 40-54 лет – 62-230, >50 лет – 16-245, для женщин 16-20 лет – 109-479, 21-24 лет – 102-351, 25-39 лет –

78-311, 40-55 лет – 51-271, >55 лет – 17-238). Гиперпролактинемия с уровнем общего ПРЛ крови более 1500 мЕд/л отмечена только у 6 больных с пролактиномами, максимальное значение общего ПРЛ крови 23760 мЕд/л (для мужчин в возрастных подгруппах 19-39 лет – 66-436, >50 лет – 60-355, для женщин в возрастной группе 19-49 лет – 94-500, >50 лет – 69-340).

В группу сравнения включено 36 больных, аналогичных при распределении по полу с основной группой: 22 (61%) мужчины и 14 (39%) женщин, без семейного анамнеза АГ. Обе группы также сопоставимы по возрасту пациентов на момент исследования, типу гормональной секреции, размеру и объёму опухоли (Таблица 4).

Средний возраст больных на момент дебюта заболевания составил 39,5 лет [15; 75] и 43,1 лет [24; 80] при проведении настоящей работы. Пациенты с дебютом заболевания в раннем и молодом возрасте (до 44 лет) представлены 64% (n = 23) случаев, в среднем (до 66 лет) – 31% (n=11), в пожилом и старческом (до 90 лет) – 6% (n=2), на момент исследования – 58% (n=21), 33% (n=12) и 8% (n=3) соответственно.

Пациенты с соматотропиномами (всего 72%, n=26, в том числе 3 с соматопрولاктиномами (8%), встречались у 73% (n=19) мужчин, у 27% (n=7) женщин, пролактиномы (всего 14%, n=5) имелись у 57% женщин (n=4) и одного мужчины (5%), НАГ (всего 11%, n=4) – у трёх женщин (43%) и одного мужчины (5%), кортикотропинома – у одного мужчины (5%). Среди больных с соматотропиномами максимальный уровень СТГ крови, зафиксированный на момент дебюта заболевания, составил 310 нг/мл (0,02-1,23), ИПФР-1 – 1500 нг/мл (82-283). Гиперпролактинемия наблюдалась у 6 лиц с уровнем общего ПРЛ крови максимально 5476 мЕд/л.

У пациентов обеих групп в 69% (n=25) случаев по МРТ головного мозга визуализировались макроаденомы гипофиза. Минимальный диаметр АГ у лиц из основной группы составил 2 мм, из группы сравнения – 3 мм, максимальный диаметр – 39 мм и 37 мм соответственно, а максимальный объём опухоли – 21060 мм³ и 16650 мм³. Основные клинико-лабораторные характеристики исследуемых групп приведены в Таблице 4.

Таблица 4 – Основные клинико-лабораторные характеристики исследуемых групп (n = 72)

<i>Показатели/ Единицы измерения</i>	<i>Основная группа n = 36</i>	<i>Группа сравнения n = 36</i>	<i>Значение p</i>
Пол	мужчины 22 (61%) женщины 14 (39%)	мужчины 22 (61%) женщины 14 (39%)	1,0, ТКФ
Возраст на момент дебюта заболевания/лет	32,8 [14; 75]	39,5 [15; 75]	0,027, U-тест
Возраст на момент исследования/лет	42,7 [20; 81]	43,1 [24; 80]	0,496, U-тест
Рост/см	М 185,3 [156; 224] Ж 169,7 [150; 206]	М 170,1 [160; 198] Ж 167,9 [158; 175]	0,162, U-тест
Размер АГ [микро-; макро-]	макро- 25 (70%) микро- 11(31%)	макро- 25 (70%) микро- 11(31%)	1,0, ТКФ
Объём опухоли/мм ³	3203,8 [6; 21060]	1866 [6; 16650]	0,195, U-тест
Тип гормональной секреции опухоли: СТГ (в том числе смешанные АГ)	29 (81%)	29 (81%)	1,0, ТКФ
ПРЛ	9 (25%)	5 (14%)	0,372, ТКФ
НАГ	4 (11%)	4 (11%)	1,0, ТКФ
АКТГ	1 (3%)	1 (3%)	1,0, ТКФ
ТТГ	1 (3%)	0	1,0, ТКФ
СТГ, нг/мл (0,02–1,23)	45,7 [0,6; 558]	28,1 [0,2; 310]	0,298, U-тест
ИПФР-1, нг/мл (М в возрастных подгруппах: 16-20 лет – 119-511, 21-24 лет – 105-364, 25-39 лет – 82-283, 40-54 лет – 62-230, >50 лет – 16-245, Ж: 16-20 лет – 109-479, 21-24 лет – 102-351, 25-39 лет – 78-311, 40-55 лет – 51-271, >55 лет – 17-238)	611,2 [197,3; 1536,3]	657,4 [99,9; 1500]	0,195, U-тест
Общий ПРЛ, мЕд/л (М в возрастных под- группах: 19-39 лет – 66-436, >50 лет – 60-355, Ж: 19-49 лет – 94-500, >50 лет – 69-340)	1793,8 [65,5; 23760]	909,2 [69,9; 5476]	0,239, U-тест
АКТГ, пг/мл (7-66)	36 [14; 98]	28,1 [5; 82,1]	0,087, U-тест
Кортизол, нмоль/л (123-626)	422,1 [161,9; 1169]	326,1 [91; 876,7]	0,655, U-тест
ТТГ, мМЕ/л (0,25-3,5)	1,6 [0,5; 3,4]	1,6 [0,4; 2,1]	0,309, U-тест
Резистентность к проводимой терапии	21 (58%)	15 (42%)	0,238, ТКФ

В соответствии с международными рекомендациями по диагностике и лечению АГ с различными типами гормональной секреции, большинству пациентов в основной (70%, n=25) и группе сравнения (78%, n=28) проведено оперативное вмешательство. Часть пациентов настоящего исследования (58%, n=21 в основной и, 42%, n=15 в группе сравнения) имела рецидив заболевания (рост АГ) и/или сохранение гормональной активности после первого хирургического лечения, в том числе при невозможности тотального удаления всего объёма опухоли в

ходе оперативного вмешательства, что затрудняло выбор дальнейшей тактики ведения и требовало радикального лечения в виде повторной операции и/или применения методов лучевой терапии. На момент включения в исследование ряд представителей исследуемых семей (56%, n=20 из основной, и 36%, n=13 из группы сравнения) подвергался неоднократному хирургическому лечению и/или находился на комбинированной терапии в связи с агрессивным течением заболевания.

Пробандам из основной группы выполнено молекулярно-генетическое исследование методом высокопроизводительного параллельного секвенирования с использованием нижеописанной панели, включающей 15 генов-кандидатов, в группе сравнения – не проводилось.

3.1.1. Результаты молекулярно-генетического исследования

По результатам генетического тестирования методом NGS с использованием панели генов-кандидатов *MEN1*, *CDKN1B*, *PRKARIA*, *GNAS*, *AIP*, *SDHA*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD*, *PRKCA*, *CDKN2C*, *CDKN2A*, *POU1F1*, *PTTG2*, *DICER1*, среди всех 36 представителей основной группы у 7 пробандов (20%) с семейными формами АГ отмечены следующие изменения нуклеотидной последовательности:

- мутация в гене *AIP*:NM_003977.2:exon 5:c.783 C>G:p.Tyr261 у пациента с семейной соматотропиномой;
- мутация в гене *AIP*:NM_003977.2:exon 6: c.811 C>T:p.R271W у двух больных в семье с соматотропиномами;
- мутация в гене *AIP*:NM_003977.4:exon :c.649 C>T:p.A411GfsX47 у двух лиц с семейными соматотропиномами/пролактиномами в одной семье;
- у одного пациента с семейной пролактиномой идентифицирована мутация в гене *DICER1*:NM_177438:exon 16:c.2553 G>A:p.Q851Q – синонимичная мутация – замена с недоказанным патологическим значением;
- у одного больного с семейной пролактиномой выявлено нарушение нуклеотидной последовательности в гене *DICER1*:NM_177438.2:exon 16: c.2613 C>A:p.D871E – несинонимичная замена с недоказанным патологическим значе-

нием;

– у одной пациентки с семейной тиреосоматотропиномой/соматотропиномой обнаружено изменение в гене *DICER1*:NM_177438:exon 2:c.20 A>G:p.Q7R – несинонимичная мутация и в гене *SDHA*:NM_004168:exon 8:c.1002 G>A:p.A334A – синонимичная мутация с недоказанным патологическим значением;

– мутация в гене *GNAS*: NM_080425:exon 1: c.314 A>G:p.E105G подтверждена у одного представителя с синдромом MAS и семейной соматотропиномой.

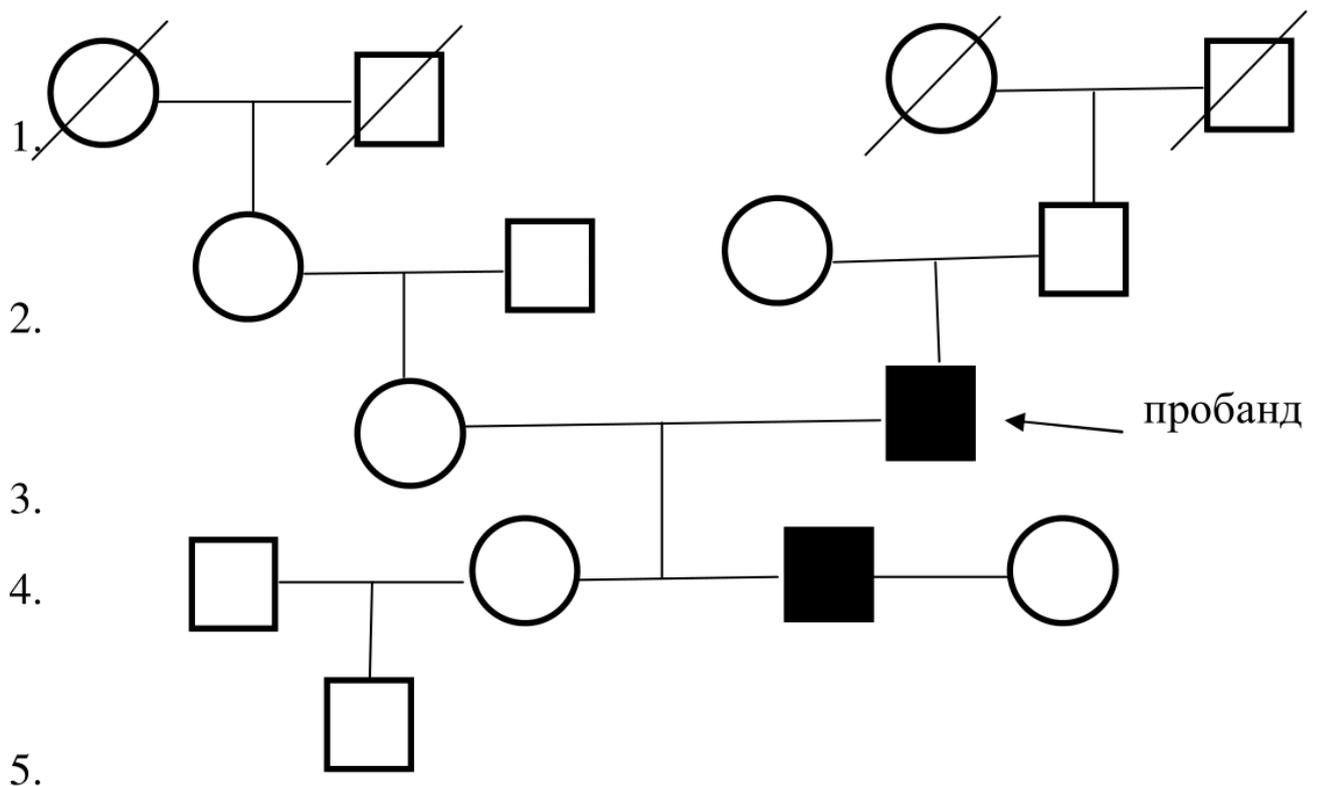
3.1.2. Клинические случаи пациентов с семейными аденомами гипофиза

Семейная соматотропинома

У пациента 1956 года рождения с 30 лет отмечалось постепенное изменение внешности в виде укрупнения черт лица, увеличения конечностей в размере. С 46 лет установлен сахарный диабет 2-го типа (СД2) с выраженной гипергликемией в дебюте, инициирована инсулинотерапия. Тогда же выявлена активная стадия акромегалии, макроаденома гипофиза. В возрасте 52 лет проведена транскраниальная аденомэктомия. В 55 лет впервые обследован в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, где ремиссия основного заболевания не подтверждена, начата терапия аналогами соматостатина длительного действия. За 3 года консервативного лечения лабораторные показатели СТГ и ИПФР-1 крови оставались выше референсных значений (СТГ 55,8 нг/мл (0,02-1,23), ИПФР-1 668 нг/мл (16-245)), по МРТ головного мозга отмечался рост размера АГ до 39 мм. Повторное трансфеноидальное удаление опухоли потребовалось в связи с её прорастанием в окружающие структуры по данным визуализирующих методов обследования и отсутствием лабораторной ремиссии заболевания, в послеоперационном периоде возобновлена медикаментозная терапия аналогами соматостатина. Из-за продолжения роста остаточной ткани образования гипофиза, персистенции повышенных гормональных показателей, отражающих сохранение активности процесса, к терапии присоединены агонисты дофаминовых D₂-рецепторов и пэргвисомант, рассматривалась необходимость лучевой терапии.

С учётом агрессивного течения и отсутствия полной ремиссии заболевания

на фоне многокомпонентного лечения, неоднократных оперативных вмешательств, использования максимальных терапевтических доз препаратов без выраженного эффекта исключался наследственный синдром, ассоциированный с формированием АГ, выполнены сбор семейного анамнеза и молекулярно-генетическое тестирование. Проведена оценка семейного фотоархива, по которому сын пациента, 29 лет, имел акромегалоидные черты, что стало показанием для его обследования, где обратило на себя внимание умеренное повышение СТГ до 2,7 нг/мл (0,02-1,23), ИПФР-1 до 567,2 нг/мл (82-283), отсутствие снижения СТГ крови в ходе орального глюкозотолерантного теста (ОГТТ) <1 нг/мл, эндоселлярная АГ с максимальным размером до 19 мм по МРТ головного мозга. Проведено трансфеноидальное удаление опухоли с достижением клинико-лабораторной ремиссии в послеоперационном периоде, которая сохранялась и позже при динамическом наблюдении. По результатам молекулярно-генетического тестирования, вышеописанных пациентов, у обоих подтверждена гетерозиготная мутация в гене *AIP*:NM_003977.2:exon 6: c.811 C>T;p.R271W. Генеалогическое древо семьи из данного клинического случая (Рисунок 10).



Примечание. ○ – женщины, □ – мужчины, ■ – пациенты с АГ, ∅ ∅ – без данных анамнеза

Рисунок 10 – Генеалогическое древо

Семейная соматопролактинома

Пациентка 1998 года рождения с жалобами на головные боли, головокружение, нарушение менструального цикла, быстрое увеличение роста в 14 лет по сравнению со сверстниками, акромегалоидные черты периодически наблюдались у эндокринолога. В возрасте 17 лет обследована в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, где подтверждена активная стадия акромегалии: повышен уровень СТГ до 21,6 нг/мл (0,02-1,23), ИПФР-1 – до 805,1 нг/мл (109-479), общего ПРЛ – до 966,4 мЕД/л (94-500), СТГ крови в ходе ОГТТ не подавлялся <1 нг/мл, выявлено объёмное образование гипофиза с максимальным размером 19 мм, выполнено тотальное трансфеноидальное удаление эндо- и супраселлярной АГ, в послеоперационном периоде отмечалась лабораторно-инструментальная ремиссия основного заболевания, которая сохранялась и в течение года динамики без дополнительной консервативной и/или лучевой терапии.

При сборе анамнестических сведений стало известно, что отец пациентки 1963 года рождения имел акромегалоидные черты, высокий рост. При его медицинском обследовании установлена соматопролактинома, рекомендовано хирургическое лечение.

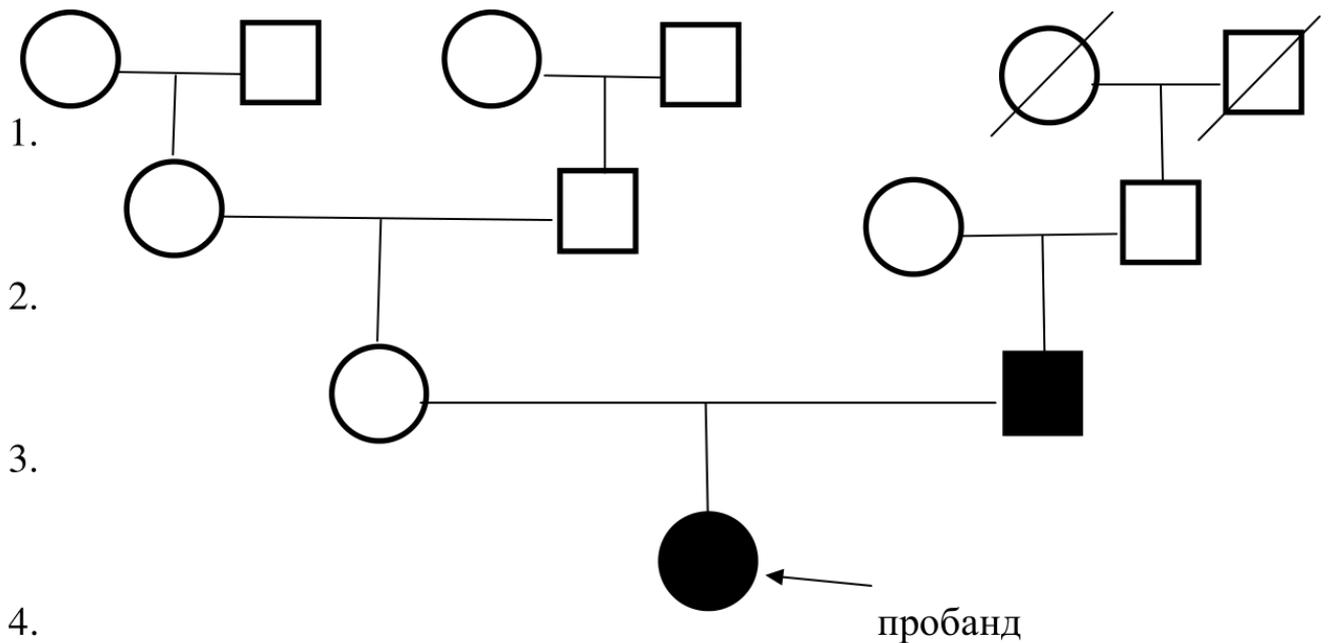
При определении генетической природы семейных форм АГ путём молекулярно-генетического тестирования обнаружена гетерозиготная мутация в гене *AIP*:NM_003977.4:exon :c.649 C>T:p.A411GfsX47 у каждого из вышеописанных членов семьи.

Генеалогическое древо семьи из данного клинического случая приведено на Рисунке 11.

Семейная тиреосоматотропинома

Пациенткой 1990 года рождения в 24 года при самопальпации впервые обнаружено объёмное образование ЩЖ, в ходе лабораторного обследования – повышение уровня ТТГ крови. Предварительно установлен диагноз первичный гипотиреоз, рекомендован приём левотироксина натрия. Через год в связи с сохраняющимся повышением показателей ТТГ крови максимально до 7,8

мМЕ/л (0,25-3,5) на фоне заместительной терапии тиреоидными гормонами, заподозрено наличие тиреотропиномы. По МРТ головного мозга подтверждена микроаденома гипофиза размерами 3,1×5 мм. В последующие два года больной отмечено укрупнение черт лица и увеличение конечностей в размерах (преимущественно кистей).



Примечание. ○ – женщины, □ – мужчины, ■ – пациенты с АГ, ∅ ∅ – без данных анамнеза

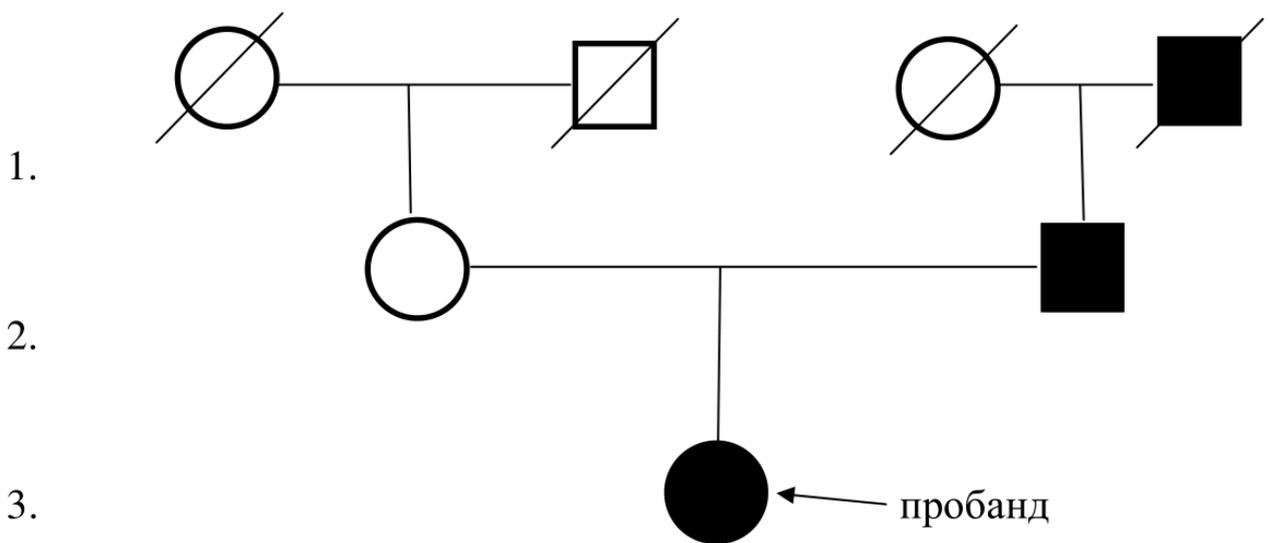
Рисунок 11 – Генеалогическое древо

Из семейного анамнеза известно, что у отца пациентки были частые эпизоды ночного апноэ, умер в возрасте 34 лет, а при анализе фотоархива у отца и деда по отцоской линии – акромегалоидные черты лица, крупные кисти.

По результатам обследования пробанда: смешанная СТГ/ТТГ-продуцирующая АГ – свТ4 29,6 пмоль/л (9-19), свТ3 10,4 (пмоль/л 2,6-5,7), повышенный ТТГ до 6,3 мМЕ/л (0,25-3,5), ИПРФ-1 – до 327,1 нг/мл (102-351); признаки тканевого гипертиреоза – бета-кросслапс 0,71 (нг/мл 0,3-0,57), повышенный СССГ до 200 нмоль/л (до 110), на пробе с аналогом соматостатина короткого действия лабораторно достигнут эутиреоз – ТТГ 0,9 мМЕ/л (0,25-3,5), свТ4 17,06 пмоль/л, свТ3 4,1 пмоль/л и нормализация ИПРФ-1 248 нг/мл (102-351). Снижения минеральной плотности костной ткани по Z-критерию на остеоденситометрии не отмечено, вероятно, в связи с гиперпродукцией СТГ

крови, данных за гиперпаратиреоз также не получено. Учитывая молодой возраст пациентки, смешанную гормональную активность АГ, в качестве метода лечения выбрана трансназальная транссфеноидальная аденомэктомия.

Для генетического подтверждения диагноза выполнено NGS с использованием вышеуказанной панели генов, обнаружен гетерозиготный вариант нарушения нуклеотидной последовательности в гене *DICER1*:NM_177438:exon 2:c.20 A>G:p.Q7R – полиморфизм, по оценки патогенности оцениваемый как «вероятно доброкачественный» и изменения в другом гене, *SDHA*:NM_004168:exon 8:c.1002 G>A:p.A334A, – синонимичная мутация с недоказанным патологическим значением.



Примечание. ○ – женщины, □ – мужчины, ■ – пациенты с АГ, ∅ ∅ – без данных анамнеза

Рисунок 12 – Генеалогическое древо

3.2. Обсуждение основных результатов исследования и заключение

Таким образом, изучены молекулярно-генетические и генотип-фенотипические особенности больных с семейными АГ, проведено сравнение фенотипических аспектов между пробандами с наследственными опухолями гипофиза, различными по гормональной активности, и спорадическими случаями.

Описано 72 пациента, по 36 в обеих группах, сопоставимых по полу, возрасту на момент проведения диссертационной работы, типу гормональной секрекции, размеру и объёму опухоли гипофиза (Таблица 4). Из 36 представителей первой группы – 13 пробандов с акрогигантизмом (36%) и двое с фенотипом

синдрома MAS (6%).

В исследовании среди лиц с наследственными АГ преобладали, в 64% случаев (n=22), представители мужского пола в отличие от 48% по данным зарубежной литературы, как следствие особенностей каждой из выборок [80]. В ряде научных работ у пробандов с мутациями в гене *AIP*, как и в настоящей диссертации, преобладал мужской пол [203-205].

Средний возраст дебюта заболевания меньше у пациентов из основной группы, 32,8 [14;75], чем из группы сравнения – 39,5 лет [15;75], что соответствует международным показателям [122]. По результатам А. Beckers и соавт., начало формирования опухолей гипофиза у больных с FIPA происходило на четыре года раньше, чем при спорадических случаях [202], в нашей работе семейные формы АГ характеризовались ранним дебютом заболевания – 33 года против 40 лет у лиц без семейного анамнеза. Основываясь на имеющихся фактах, самым информативным предиктором мутаций в генах *MEN1* и/или *AIP* являлся молодой возраст пациентов при постановке диагноза (<35 лет) [203-205].

В диссертации количество членов семей с различными по гормональной активности АГ из основной группы представлены 1-5, в литературе – 4-15 с 75-80% поражения родственников первой линии [131]. Гомогенный тип секреция АГ в первой группе встречался у 20 исследуемых семей: соматотропиномы – у 65% (n=13), пролактиномы – у 20% (n=4), НАГ – у 10% (n=2), кортикотропиномы – у 5% (n=1), случаев тиреотропином в одной семье и гонадотропином в целом выявлено не было, вероятно, в связи с редкой встречаемостью патологии. Результаты отличались от таковых в международных исследованиях с преимущественным обнаружением пролактином (41%) и, в меньшем числе – соматотропином (7%) [80,202]. Семей с гетерогенным распределением гормональной активности описано – 16, из них 44% (n=7) соматотропином/пролактином, 38% (n=6) – соматотропином/НАГ, 13% (n=2) – пролактином/НАГ и 6% (n=1) соматотропином/тиреосоматотропином, что согласуется с мировой литературой [96]. В настоящей работе (в 69%, n = 25) и по международной информации (в 63% случаев) по МРТ головного мозга опухоли гипофиза подавляюще представлены макроаде-

номами [80], больший их объём визуализировался при семейных формах (3203,8 мм³) по сравнению со спорадическими – 1866 мм³, подтверждается результатами зарубежных данных [76,80,202]. Возраст больных на момент дебюта заболевания и размеры образований гипофиза свидетельствуют об агрессивном течении процесса. Макроаденомы гипофиза и гигантизм, выявленные у пробандов и их родственников, являлись дополнительными предикторами мутаций в генах *MEN1* и/или *AIP*, избыточный рост может объясняться сверхэкспрессией СТГ, ИПФР-1 крови до полного созревания костной ткани, не исключено, что склонность мужчин к гигантизму связана с более поздним прекращением у них роста в целом. Различия базальных уровней гормонов выявлены у пациентов с соматотропиномами и пролактиномами из основной группы [80]: с преобладанием на 24% СТГ крови (45,7 нг/мл [0,6; 558]) против группы сравнения – 28,1 нг/мл [0,2; 310] (при норме 0,02-1,23), на 33% общего ПРЛ крови (1793,8 мЕд/л [65,5; 23760]) – 909,2 мЕд/л [69,9; 5476] (для мужчин в возрастных подгруппах 19-39 лет – 66-436, >50 лет – 60-355, для женщин в возрастной группе 19-49 лет – 94-500, >50 лет – 69-340). Среди остальных лабораторных показателей в диссертационной работе, в том числе ИПФР-1 и ТТГ крови, значимого отклонения не зафиксировано, по результатам международных исследований различий в целом тоже не отмечено [76, 202-205].

В нашем исследовании пациентам из основной группы в 70% (n=25) проведено первичное оперативное лечение, в 58% (n=21) имелась резистентность к предшествующей медикаментозной терапии и для достижения ремиссии заболевания понадобилось дополнительное лечение в виде повторной хирургической, медикаментозной и/или лучевой терапии, что согласуется с известными мировыми данными [97]. Больным из группы сравнения в 78% случаев (n=28) выполнено оперативное вмешательство, в 42% (n=15), на период настоящего исследования – резистентность к проводимой ранее терапии. На момент включения в диссертационную работу у ряда лиц первой (56%, n=20) и второй групп (36%, n=13) в анамнезе отмечались эпизоды неоднократного хирургического лечения и/или больные находились на комбинированной терапии в связи с агрессивным течением заболевания. Известно, что, при подтверждённых мутациях

в гене *AIP*, пациенты с соматотропиномами более устойчивы к лечению аналогами соматостатина. В связи с тем, что низкая экспрессия белка *AIP* в тканях коррелирует с худшим ответом на медикаментозное лечение, им чаще требовалось повторное оперативное вмешательство, чем при спорадических случаях [211-212]. Большинству представителей синдромальных форм необходима комбинированная терапия, хирургическое лечение сопряжено с осложнениями в виде послеоперационного гипопитуитаризма или несахарного диабета [207-209]. Слабый ответ на терапию агонистами дофаминовых D_2 -рецепторов встречается при пролактиномах, ассоциированных с мутацией в гене *AIP* [204,206]. Однако имеющихся данных недостаточно, чтобы определить влияние мутаций в гене *AIP* на результаты лечения при НАГ. Эффективность терапии АГ, связанных с мутациями в генах *PRKARIA*, *CDKN1B* и *SDHx*, из-за небольшого количества информации не предсказательна.

Для упрощения диагностики моногенных заболеваний в диссертацию включены технологии высокопроизводительного параллельного секвенирования NGS. 36 представителям основной группы с семейными формами АГ проведено молекулярно-генетическое тестирование с использованием панели, включающей такие гены-кандидаты, как *MEN1*, *CDKN1B*, *PRKARIA*, *GNAS*, *AIP*, *SDHA*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD*, *PRKCA*, *CDKN2C*, *CDKN2A*, *POU1F1*, *PTTG2*, *DICER1*. При выполнении генетического анализа в ходе настоящей работы из 36 пробандов из основной группы распространённость мутаций в российской популяции в исследуемых генах идентифицирована в 20% случаев (n=7), где изменения нуклеотидной последовательности в *AIP* и в *DICER1* составили по 8% (n=3), в генах *SDHA* и *GNAS* – по 3% (n=1). В аналогичных международных исследованиях встречаемость мутаций в гене *AIP* несколько выше [76,122,164]. При подтверждении мутаций в гене *AIP* у пробандов проведён молекулярно-генетический скрининг родственников, имеющих клинические проявления гормональных нарушений и возраст моложе 35 лет, что имело существенное значение и в предыдущих российских работах по схожей тематике [9], как и медико-генетическое консультирование в семьях. В данной диссертации

у четырёх больных (пробандов и их родственников первой линии родства <35 лет) из двух семей с соматотропиномами и соматопролактиномами доказано носительство исследуемых мутаций в гене *AIP*. Молодой возраст дебюта заболевания, избыточный уровень СТГ крови и наличие макроаденомы гипофиза по данным визуализирующих методов исследования, как и семейный анамнез, являются значимыми предикторами наследственных АГ, однако статистически достоверным показателем – лишь ранее начало процесса [210]. На основании доступной мировой литературы, эффективность молекулярно-генетического анализа у больных с опухолями гипофиза оценивается по ранней постановке диагноза со снижением временных, финансовых затрат и благоприятному исходу лечения. Знания о влиянии мутаций на результаты медикаментозного ответа на проводимую терапию могут способствовать определению тактики ведения больных с моногенными заболеваниями, повышать частоту и скорость достижения ремиссий.

Данная научная работа служит основой для продолжения изучения семейных форм АГ в России. Результаты настоящей диссертации имеют важное значение для накопления российского опыта оптимизации диагностики и лечения пациентов с семейными формами АГ, для подтверждения и расширения имеющихся показаний по скринингу и внедрению в клиническую практику алгоритма выявления групп больных для молекулярно-генетического исследования, позволяющего улучшить качество жизни и снизить экономические затраты.

Внедрение технологий высокопроизводительного секвенирования NGS позволяет своевременно выявить пациентов с наследственными АГ, провести диагностику нарушений нуклеотидной последовательности в изучаемых генах и облегчить установку генетической природы заболевания.

Необходимы дальнейшие исследования для определения показаний для молекулярно-генетического тестирования у отдельных групп пациентов с АГ, с целью определения исходов лечения АГ с различными типами секреции у пациентов с редкими мутациями в генах *PRKARIA*, *CDKN1B* и *SDHx* и оценки последствий мутаций в гене *AIP* у «незатронутых» клиническими проявлениями членов FIPA-позитивных семей. Требуется создание единой системы стратифика-

ции риска и практических тактик по диагностике и лечению вышеописанных пациентов, руководства по наблюдению за родственниками первой линии родства пробандов и оптимизации уже имеющихся данных. Возросшая частота проведения генетического тестирования подчёркивает необходимость разработки рекомендаций на основе крупных мировых баз данных и результатов настоящей диссертационной работы [158].

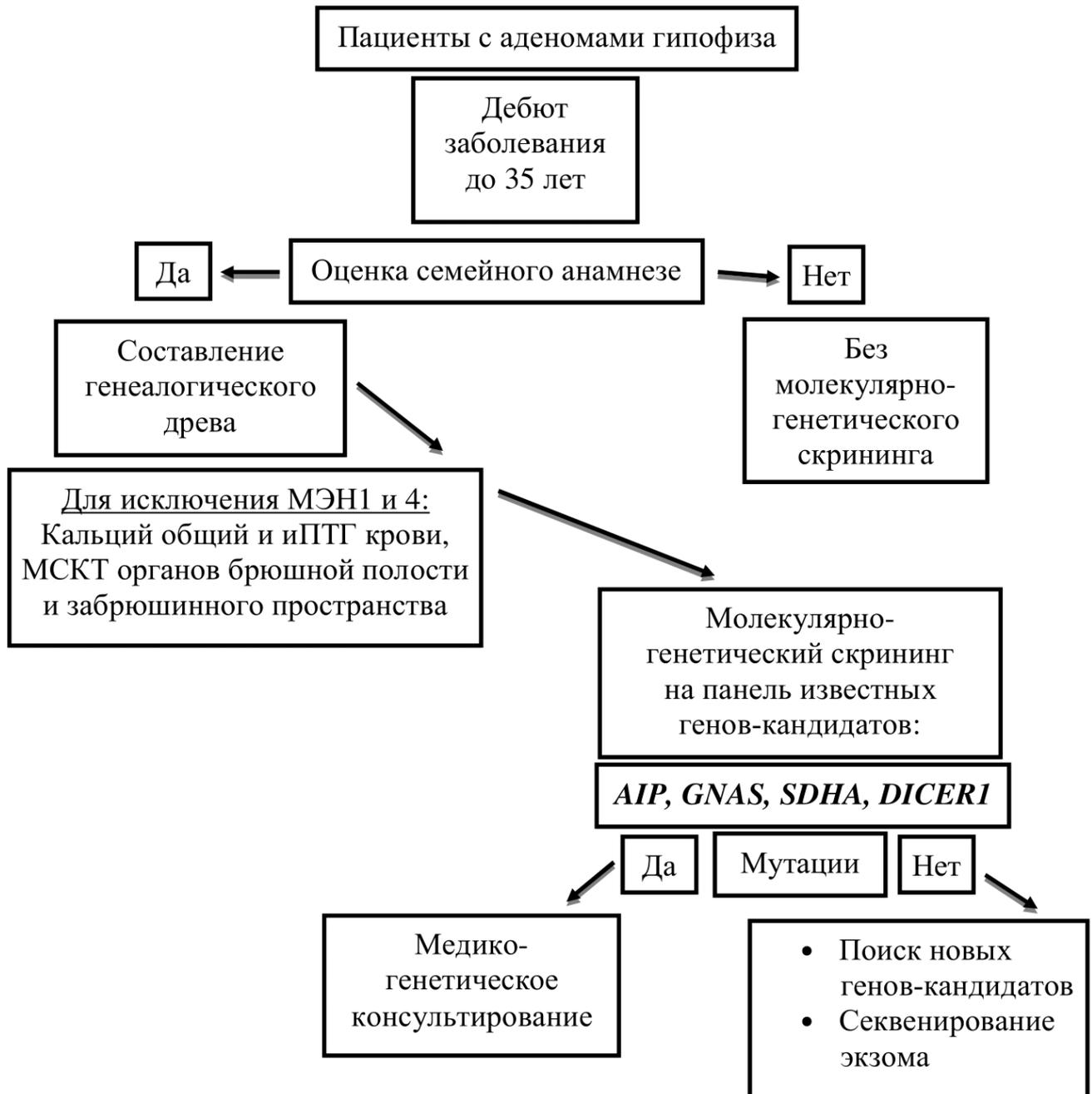


Рисунок 13 – Алгоритм диагностики пациентов с наследственными аденомами гипофиза

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выводы

1. При изучении клинико-фенотипических особенностей семейных форм АГ установлено, что:

а) частота выявления у лиц мужского пола составила 61%, у женщин – 39%;

б) распределение по типу гормональной секреции в одной семье:

– по гомогенному варианту соматотропиномы встречались в 65%, в 20% – пролактиномы, в 10% – НАГ и в 5% – кортикотропиномы;

– по гетерогенному варианту в 44% описывались соматотропиномы/пролактиномы, в 38% – соматотропиномы/НАГ, в 13% – пролактиномы/НАГ и в 6% – соматотропиномы/тиреосоматотропиномы.

в) в 58% случаев отмечена резистентность к проводимой терапии, в 56% – необходимость дополнительного лечения в виде повторного хирургического вмешательства, медикаментозной и/или лучевой терапии. Достоверной статистической разницы в характере роста и типе распространения опухоли между двумя исследуемыми группами выявлено не было.

2. Характерным критерием наследственных АГ, отличным от спорадических форм, как и показанием к молекулярно-генетическому исследованию стал, ранний возраст дебюта заболевания (до 35 лет).

3. Частота мутаций в генах *MEN1*, *CDKN1B*, *PRKARIA*, *GNAS*, *AIP*, *SDHA*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD*, *PRKCA*, *CDKN2C*, *CDKN2A*, *POU1F1*, *PTTG2*, *DICER1* у представителей основной группы составила 20% случаев, в 8% случаев идентифицированы изменения нуклеотидной последовательности в генах *AIP* и *DICER1*, в 3% – в *SDHA* и *GNAS*.

4. У генетически верифицированных ближайших родственников пробандов из группы семейных АГ выявлена низкая пенетрантность заболевания (9%). Неполная пенетрация и гетерогенность вариантов гормональной секреции способствуют формированию широкого фенотипического спектра, ограничивая возможность анализа корреляции генотипа и клинического фенотипа.

5. Предложен алгоритм проведения молекулярно-генетического исследования и консультирования пациентов с наследственными опухолями гипофиза (Рисунок 13).

Практические рекомендации

1. Всем пациентам с АГ, дебютировавшим в возрасте до 35 лет, агрессивным течением заболевания и резистентностью к различным методам лечения, необходимо тщательный сбор семейного анамнеза для выявления потенциальных синдромальных случаев.

2. Всем больным с наследственным анамнезом опухолей гипофиза с целью исключения основных клинико-инструментальных проявлений синдромов МЭН 1 и 4, Карни комплекса рекомендовано определение уровней кальция общего и ПТГ крови, проведение МСКТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства.

3. При отсутствии подтверждения ассоциированных с опухолями гипофиза случаев, таких как синдромы МЭН 1-го и 4-го типов, CNS, показан скрининг для определения мутации в гене *AIP*.

4. Метод высокопроизводительного параллельного секвенирования NGS, позволяющий предположить наличие крупных делеций в гене, сократить временные и материальные затраты на диагностику моногенных заболеваний, является предпочтительным для установления генетической природы заболевания лицам с семейными формами АГ.

5. Пробандам и их родственникам с обнаруженными мутациями в исследуемых генах необходимо диспансерное наблюдение эндокринолога (Рисунок 13), медико-генетическое консультирование и получение информации о заболевании и предрасположенности к нему (Приложение Б).

6. При отсутствии верификации генетического диагноза методами прямого и параллельного секвенирования у пациентов с АГ и семейным анамнезом целесообразно применение технологий полноэкзомного секвенирования.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АГ – аденома(ы) гипофиза
АКТГ – адренотропный гормон
БИК – болезнь Иценко – Кушинга
ГТФ – гуанозинтрифосфат (GTP)
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИПФР-1 – инсулиноподобный фактор роста 1 (Соматомедин С)
ЛГ – лютеинизирующий гормон
МРТ – магнитно-резонансная томография
МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография
МЭН – множественная(ые) эндокринная(ые) неоплазия(и)
МЭН1 – множественная(ые) эндокринная(ые) неоплазия(и) 1 типа
МЭН4 – множественная(ые) эндокринная(ые) неоплазия(и) 4 типа
НАГ – неактивная(ые) аденома(ы) гипофиза
НД – несахарный диабет
НН – надпочечниковая недостаточность
НЭО – нейроэндокринная(ые) опухоль(и)
ОГТТ – оральная глюкозотолерантная проба
ОЩЖ – околощитовидные железы
ПГ – параганглиома(ы)
ПЖ – поджелудочная железа
ПГПТ – первичный гиперпаратиреоз
ПРЛ – пролактин
ПТГ – паратиреоидный гормон
РНК – рибонуклеиновая кислота
РКА – цАМФ-зависимая протеинкиназа
свТ3 – свободный трийодтиронин
СД2 – сахарный диабет 2 типа
СТГ – соматотропный гормон
СРГ – соматотропин-рилизинг гормон
ТКФ – точный критерий Фишера

ТТГ – тиреотропный гормон

ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

ФД – фиброзная (остео)дисплазия

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон

ФХЦ – феохромоцитома(ы)

ФХЦ/ПГ – синдром феохромоцитом/параганглиом

цАМФ – циклический аденозинмонофосфат

ЩЖ – щитовидная железа

ЭДТА – этилендиаминтетрауксусная кислота

AhR – арилуглеводородный рецептор-взаимодействующего белка

AIP – ген взаимодействующего белка арилуглеводородного рецептора

ARNT – ядерный переносчик арилуглеводородного рецептора

CNC – Carney complex, Карни комплекс

CDKN1A – ген ингибитора циклин-зависимой киназы A

CDKN1B – ген ингибитора циклин-зависимой киназы B

DICER1 – ген рибонуклеазы из семейства RNКазы III (RNase III)

DMR – дифференцированная метилированная область

FIPA – Familial isolated pituitary adenomas, изолированные семейные аденомы гипофиза

Gsa – α-субъединица стимулирующего белка G

GNAS –

GPR101 –

HPGD – 15-гидроксипростагландин-дегидрогеназа

MAS – McCune-Albright syndrome, синдром МакКьюн – Олбрайта

MEN1 – ген менина

MMP2 – ген матричной металлопротеиназы 2

NGS – Next generation sequencing, технология высокопроизводительного параллельного секвенирования

PKA – цАМФ-зависимая протеинкиназа

PRKARIA – ген регуляторной субъединицы 1-альфа цикло-АМФ-зависимой протеинкиназы A

pit – гипофизарный фактор транскрипции

PTTG – белок супрессора опухолевого роста

SDHx – субъединицы сукцинатдегидрогеназы

X-LAG – синдром X-сцепленного акрогигантизма

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- [1] Beckers, A. Functioning Pituitary Adenomas. Genetic diagnosis of endocrine disorders / A. Beckers, A. F. Daly // 2010. – № 5. – P. 57.
- [2] Beckers, A. Functioning Pituitary Adenomas. Genetic diagnosis of endocrine disorders / A. Beckers, A. F. Daly // 2010 – № 5. – P. 262.
- [3] Hernandez-Ramirez, L. C. Familiar pituitary adenomas. Pituitary disorders: Diagnosis and Management / L. C. Hernandez-Ramirez. – John Wiley Sons, 2013.
- [4] Ilias, I. Cushing's syndrome due to ectopic corticotropin secretion / I. Ilias, D. J. Torpy, K. Pack [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – P. 4955–4962.
- [5] Qian, Z. R. Role of E-cadherin, a-, b-, and gamma-catenins and p120 / Z. R. Qian, C. C. Li, H. Yamasaki [et al.] // Mod. Pathol. – P. 1357–1365.
- [6] Linquette, M. Adenome prolactive chez une jeune fille dont la mere etait porteuse d'un adenome hypophysaire avec amenorrhée-galactorrhée. McCune-Albright syndrome and the extraskeletal manifestations of fibrous dysplasia / M. Linquette, M. Herlant, E. Laine [et al.] // Ann. Endocrinol. – P.773–780.
- [7] Salti, I. S. Familial Cushing disease / I. S. Salti // Am. J. Med. Genet. – P. 91–94.
- [8] Igreja, S. International FIPA Consortium. Characterization of aryl hydrocarbon receptor interacting protein (AIP) mutations in familial isolated pituitary adenoma families / S. Igreja, H. S. Chahal, P. King [et al.]. – DOI 10.1002/humu.21292 // Hum. Mutat. – 2010 Aug. – № 31 (8). – P. 950–960.
- [9] Далантаева, Н. С. Генетические и обменные особенности семейных изолированных аденом гипофиза / Н. С. Далантаева, И. И. Дедов. – DOI 10.14341/2071-8713-4817 // Ожирение и метаболизм. – 2013. – № 2. – С. 10.
- [10] McCarthy, R. N. The digestibility of rice and rice-based products in the horse / R. N. McCarthy, C. J. Savage, L.B. Jeffcott [et al.] // Vet. Clin. Sci. – 1990 – P. 3030.
- [11] Miller, W.L. An infant with Cushing's disease due to an adrenocorticotropin-producing pituitary adenoma / W. L. Miller, J. J. Townsend, M. M. Grumbach // J. Clin. Endocrinol. Metab. – P. 1017–1025.

[12] Slade, I. DICER1 syndrome: clarifying the diagnosis, clinical features and management implications of a pleiotropic tumour predisposition syndrome / I. Slade, C. Bacchelli // *J. Med. Genet.* – P. 273–278.

[13] Saeger, W. ACTH secreting pituitary adenoma in an infant of 18 months. Immunohistochemical, electron-microscopic, and in-vitro studies / W. Saeger, E. Ruttman // *Pathol. Res. Pract.* – P. 121–129.

[14] Pullins, D. I. ACTH-producing pituitary adenoma in an infant with cysts of the kidneys and lungs / D. I. Pullins, V. R. Challa, R. B. Marshall // *Histopathology.* – P. 157–163.

[15] List, J. V. Cushing's disease in a 7-month-old girl due to a tumor producing adrenocorticotrophic hormone and thyrotropin-secreting hormone / J. V. List, S. Sobottka // *Pediatr. Neurosurgery.* – P. 7–11.

[16] Scheithauer, B. W. Pituitary blastoma / B. W. Scheithauer, K. Kovacs // *Acta Neuropathol.* – P. 657–666.

[17] Gottlieb, E. Mitochondrial tumour suppressors: a genetic and biochemical update / E. Gottlieb, I. P. Tomlinson // *Nat. Rev. Cancer* – 2005 Nov – № 5 (11). – P. 857–866.

[18] Baysal, B. E. Mutations in SDHD, a mitochondrial complex II gene, in hereditary paraganglioma / B. E. Baysal, R. E. Ferrell, J. E. Willett-Brozick [et al.] // *Science.* – 2000 Feb 4. – № 287 (5454) – P. 848–851.

[19] Breckenridge, S. M. Coexistence of a pituitary macroadenoma and pheochromocytoma – a case report and review of the literature / S. M. Breckenridge, A. H. Hamrahian, C. Faiman [et al.] // *Pituitary.* – 2003. – № 6 (4). – P. 221–225.

[20] Pasini, B. SDH mutations in tumorigenesis and inherited endocrine tumours: lesson from the pheochromocytoma-paraganglioma syndromes / B. Pasini, C.A. Stratakis. – DOI 10.1111/j.1365-2796.2009.02111.x // *J. Intern. Med.* – 2009 Jul. – № 266 (1). – P. 19–42.

[21] Melmed, S. Autoregulation of pituitary growth hormone messenger ribonucleic acid levels in rats bearing transplantable mammosomatotrophic pituitary tumors /

S. Melmed, S. Yamashita, S. Slanina [et al.] // *Endocrinology*. – 1986 Mar. – № 118 (3). – P. 915–918.

[22] Beckers, A. Functioning Pituitary Adenomas. Genetic diagnosis of endocrine disorders / A. Beckers, A. F. Daly // 2010. – № 5. – P. 58.

[23] de Herder, W. W. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours / W. W. de Herder, I. M. Modlin, K. Oberg [et al.]. – DOI 10.1016/S1470-2045(07)70410-2 // *Lancet Oncol.* – 2008 Jan. – № 9 (1). – P. 61–72.

[24] Erdheim, J. Familial multiple endocrine neoplasia: the first 100 years / J. Erdheim, J. A. Carney // *Am. J. Surg. Pathol.* – 2005 Feb. – № 29 (2). – P. 254–274.

[25] Wermer, P. Genetic aspects of adenomatosis of endocrine glands / P. Wermer // *Am. J. Med.* – 1954 Mar. – № 16(3). – P. 363–371.

[26] Benlian, P. Familial acromegaly: a specific clinical entity—further evidence from the genetic study of a three-generation family / P. Benlian, S. Giraud, N. Lahlou [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* – 1995. – № 133. – P. 451–456.

[27] Maruni, L. Progress in Brain Research / L. Maruni // *Genetic Diagnosis of Endocrine Disorders*. – 2010.

[28] Trivellin, G. Gigantism and acromegaly due to Xq26 microduplications and GPR101 mutation / G. Trivellin, A. F. Daly, F. R. Faucz [et al.]. – DOI 10.1056/NEJMoa1408028 // *The New England journal of medicine*. – 2014. – № 371. – P. 2363–2374.

[29] Daly, A. F. Gigantism, acromegaly, and GPR101 mutations / A. F. Daly, G. Trivellin, C. A. Stratakis. – DOI 10.1056/NEJMc1500340// *The New England journal of medicine*. – 2015.

30] Xekouki, P. Succinate dehydrogenase (SDHx) mutations in pituitary tumors: could this be a new role for mitochondrial complex II and/or Krebs cycle defects? / P. Xekouki, C. A. Stratakis. – DOI 10.1530/ERC-12-0118 // *Endocr. Relat. Cancer*. – 2012 Oct 30. – № 19 (6). – P. 3340.

[31] Nery, R. Carcinogenic mechanisms: A critical review and a suggestion that oncogenesis may be adaptive ontogenesis / R. Nery // *Chemico-Biological Interaction*. – 1976. – № 12. – P. 145–169.

[32] Alkhani, A. M. Diagnostic yield of stereotactic brain biopsy / A. M. Alkhani, J. M. Ghosheh, F. Al-Otaibi [et al.] // *Neurosciences*. – 2008. – № 13 (2). – P. 142–145.

[33] Tichomirowa, M. A. *Neuroendocrinology: Pathological Situations and Diseases* / M. A. Tichomirowa // – 2009.

[34] Beckers, A. Functioning Pituitary Adenomas. Genetic diagnosis of endocrine disorders / A. Beckers, A. F. Daly // – 2010. – № 5. – P. 56.

[35] Clayton, R. N. Different patterns of allelic loss (loss of heterozygosity) in recurrent human pituitary tumors provide evidence for multiclonal origins / R. N. Clayton, M. Pfeifer, A. B. Atkinson, T. Belchetz [et al.] // *Clin. Cancer. Res.* – 2000. – № 6. – P. 3973.

[36] Hassounah, M. Benign tumors from the human nervous system express high levels of survivin and are resistant to spontaneous and radiation-induced apoptosis / M. Hassounah, B. Lach, A. Allam [et al.] // *J. Neurooncol.* – 2005 May. – № 72 (3). – P. 203–208.

[37] Boggild, M. D. Localisation of a gene causing endocrine neoplasia to a 4 cM region on chromosome 1p35-p36 / M. D. Boggild // *The Journal of Medicine Genetics*. – 1997. – № 34 (8). – P. 617–619.

[38] Ikeda, H. Molecular analysis of p21 and p27 genes in human pituitary adenomas / H. Ikeda, T. Yoshimoto, N. Shida // *British Journal of Cancer*. – 1997. – № 76 (9). – P. 1119–1123.

[39] Кузнецов, С. Л. Клинические исследования. Значение гена раннего реагирования c-fos и продуктов его экспрессии в нейронах при различных действиях, / С. Л. Кузнецов, М. А. Афанасьев ; ГБОУ ВПО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздравсоцразвития России. – М. : Биомедицина, 2013.

[40] Harbour, J. W. The Rb/E2F pathway: expanding roles and emerging paradigms / J. W. Harbour, D. C. Dean // *Genes & Development*. – 2000 – № 14 (19). – P. 2393–2409.

[41] Metzger, A. K. Multiple genetic aberrations including evidence of chromosome 11q13 rearrangement detected in pituitary adenomas by comparative genomic hybridization / A. K. Metzger // *The Journal of Neurosurgery*. – 1999. – № 90 (2). –

P. 306–314.

[42] Ezzar, S. The prevalence of pituitary adenomas: a systematic review / S. Ezzar, S. L. Asa, W. T. Couldwell [et al.] // *Cancer*. – 2004 Aug 1. – № 101 (3). – P. 613–519.

[43] Kanakis, D. Promoter mutations are no major cause of PTTG overexpression in pituitary adenomas / D. Kanakis, E. Kirches, C. Mawrin [et al.] // *Clinical Endocrinology*. – 2003. – № 58. – P. 151–155.

[44] Zou, H. Identification of a vertebrate sister-chromatid separation inhibitor involved in transformation and tumorigenesis / H. Zou, T. J. McGarry, T. Bernal [et al.] // *Science*. – 1999. – № 285. – P. 418–422.

[45] Yu, R. Overexpressed pituitary tumor-transforming gene causes aneuploidy in live human cells / R. Yu, W. Lu, J. Chen [et al.] // *Endocrinology*. – 2003. – № 144. – P. 4991–4998.

[46] Bernal, J. A. Human securin interacts with p53 and modulates p53-mediated transcriptional activity / J. A. Bernal, R. Luna, A. Espina [et al.] // – 2002.

[47] Yu, R. Pituitary tumor transforming gene causes aneuploidy and p53-dependent and p53-independent apoptosis / R. Yu, A. P. Heaney, W. Lu [et al.] // *The Journal of Biological Chemistry*. – 2006. – № 275. – P. 36502–36505.

[48] Heaney, A. P. Early involvement of estrogen-induced pituitary tumor transforming gene and fibroblast growth factor expression in prolactinoma pathogenesis / A. P. Heaney, G. A. Horwitz, Z. Wang [et al.] // *Nat. Med.* – 1999. – № 5. – P. 1317–1321.

[49] Zhang, X. Pituitary tumor transforming gene (PTTG) expression in pituitary adenomas / X. Zhang, G. A. Horwitz, A. P. Heaney et al // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 1999. – № 84. – P. 761–767.

[50] Chesnokova, V. Senescence mediates pituitary hypoplasia and restrains pituitary tumor growth / V. Chesnokova, S. Zonis, T. Rubinek [et al.] // *Cancer Research*. – № 67. – P. 10564–10572.

[51] Malik, M. T. Regulation of angiogenesis and invasion by human Pituitary tumor transforming gene (PTTG) through increased expression and secretion of matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) / M. T. Malik, S. S. Kakar // *Mol. Cancer*. – 2006 Nov

10. – № 5. – P. 61.

[52] Pei, L. Identification of c-myc as a down-stream target for pituitary tumor-transforming gene / L. Pei // *Journal of Biological Chemistry*. – 2001. – № 276. – P. 8484–8491.

[53] Tong, Y. Pituitary tumor transforming gene interacts with Sp1 to modulate G S cell phase transition / Y. Tong, Y. Tan, C. Zhou [et al.] // *Oncogene*. – 2007. – № 26. – P. 5596–5605.

[54] Arzt, E. Pituitary adenoma growth: A model for cellular senescence and cytokine action / E. Arzt, V. Chesnokova, G. K. Stalla [et al.] // *Cell Cycle*. – 2009. – № 8. – P. 677–678.

[55] Zhang, H. Molecular signaling and genetic pathways of senescence: Its role in tumorigenesis and aging / H. Zhang // *Journal of Cellular Physiology*. – 2007/ – № 210. – P. 567–574.

[56] Fritz, A. Recessive transmission of a multiple endocrine neoplasia syndrome in the rat / A. Fritz, A. Walch, K. Piotrowska [et al.] // *Cancer Res*. – 2002. – № 62. – P. 3048–3051.

[57] Tasdemiroglu, E. Inappropriate (ectopic) hypothalamic and pituitary hormone-secreting syndromes / E. Tasdemiroglu // *Neurosurgery Quarterly*. – 2004. – № 14. – P. 161–167.

[58] Al-Gahtany, M. Pituitary hyperplasia / M. Al-Gahtany, E. Horvath, K. Kovacs // *Hormones*. – 2003. – № 2. – P. 149–158.

[59] Melden, S. Medical progress: Acromegaly / S. Melden // *New England Journal of Medicine*. – 2006. – № 355. – P. 2558–2573.

[60] Vierimaa, O. Pituitary adenoma predisposition caused by germline mutations in the AIP gene / O. Vierimaa, M. Georgitsi, R. Lehtonen [et al.] // *Science*. – 2006. – № 312. – P. 1228–1230.

[61] Kirshner, L. S. Mutations of the gene encoding the protein kinase A type I-alpha regulatory subunit in patients with the Carney complex / L. S. Kirshner, J. A. Carney, S.D. Pack et al // *Nature Genetics* – 2000 – № 26 – P.89 – 92.

[62] Kirshner, L.S. A mouse model for the Carney complex tumor syndrome de-

velops neoplasia in cyclic AMP-responsive tissues / L.S. Kirshner, D.F. Kusewitt, L. Matyakhina [et al.] // *Cancer Research*. – 2005. – № 65. – P. 4506–4514.

[63] Yin, Z. Pituitary-specific knockout of the Carney complex gene *Prkar1a* leads to pituitary tumorigenesis / Z. Yin, L. Williams-Simons, A. F. Parlow [et al.] // *Molecular Endocrinology*. – 2008. – № 22. – P. 380–387.

[64] Akintoye, S. O. Characterization of *gsp*-mediated growth hormone excess in the context of McCune-Albright syndrome / S. O. Akintoye, C. Chebli, S. Booher [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2002 Nov. – № 87 (11). – P. 5104–5112.

[65] Galland, F. McCune-Albright syndrome and acromegaly: effects of hypothalamopituitary radiotherapy and/or pegvisomant in somatostatin analog-resistant patients / F. Galland, P. Kamenicky, H. Affres [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2006 Dec. – № 91 (12). – P. 4957–4961.

[66] Diaz, A. McCune-Albright syndrome and disorders due to activating mutations of *GNAS1* / A. Diaz, M. Danon, J. Crawford // *Journal Pediatric Endocrinology*. – 2007. – № 20. – P. 853–880.

[67] Landis, C. A. GTPase inhibiting mutations activate the alpha chain of Gs and stimulate adenylyl cyclase in human pituitary tumours / C. A. Landis, S. B. Masters, A. Spada [et al.] // *Nature*. – 1989 Aug 31. – № 340 (6236). – P. 692–696.

[68] Lyons, J. Two G protein oncogenes in human endocrine tumors / J. Lyons, C. A. Landis, G. Harsh [et al.] // *Science*. – 1990 Aug 10. – № 249 (4969). – P. 655–659.

[69] Fedele, M. Overexpression of the *HMGA2* gene in transgenic mice leads to the onset of pituitary adenomas / M. Fedele, S. Battista, L. Kenyon [et al.] // *Oncogene*. – 2002 May 9. – № 21 (20). – P. 3190–3198.

[70] Finelli, P. The High Mobility Group A2 gene is amplified and overexpressed in human prolactinomas / P. Finelli, G. M. Pierantoni, D. Giardino [et al.] // *Cancer Res.* – 2002 Apr 15. – № 62 (8). – P. 2398–2405.

[71] Pellegata, N. S. Germ-line mutations in *p27(Kip1)* cause a multiple endocrine neoplasia syndrome in rats and humans / N. S. Pellegata, L. Quintanilla-Martinez, H. Siggelkow [et al.]. – DOI 10.1073/pnas.0603877103 // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. – 2006. – № 103 (42). – P. 15558–15563.

[72] De Martino, I. HMGA proteins up-regulate CCNB2 gene in mouse and human pituitary adenomas / I. De Martino, R. Visone, A. Wierinckx [et al.]. – DOI 10.1158/0008-5472.CAN-08-4133 // *Cancer Res.* – 2009 Mar 1. – № 69 (5). – P. 1844–1850.

[73] Teramoto, A. Pathology of the human pituitary adenomas / A. Teramoto, Y. Robert. – DOI 10.1007/s00418-008-0472-1 // *Histochem. Cell Biol.* – 2008 Sep. – № 130 (3). – P. 495–507.

[74] Ying, J. The stress-responsive gene GADD45G is a functional tumor suppressor, with its response to environmental stresses frequently disrupted epigenetically in multiple tumors / J. Ying, G. Srivastava, W. S. Hsieh [et al.] // *Clin. Cancer Res.* – 2005 Sep 15. – № 11 (18). – P. 6442–6449.

[75] Beckers, A. Functioning Pituitary Adenomas. Genetic diagnosis of endocrine disorders / A. Beckers, A. F. Daly // – 2010 – № 5. – P. 61.

[76] Leontioou, C. A. The role of the aryl hydrocarbon receptor-interacting protein gene in familial and sporadic pituitary adenomas / C. A. Leontioou. – DOI 10.1210/jc.2007-2611 // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2008 Jun. – № 93 (6). – P. 2390–2401.

[77] Beckers, A. Functioning Pituitary Adenomas. Genetic diagnosis of endocrine disorders / A. Beckers, A. F. Daly // – 2010. – № 5. – P. 233.

[78] Daly, A. F. High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium / A. F. Daly, M. Rixhon, C. Adam [et al.] // *J. Clin. Endocrin. Metab.* – 2006. – № 91. – P. 4769–4775.

[79] Cazabat, L. Germline AIP mutations in apparently sporadic pituitary adenomas: prevalence in a prospective single-center cohort of 443 patients / L. Cazabat, J. Bouligand, S. Salenave [et al.]. – DOI 10.1210/jc.2011-2291 // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2007 Apr. – № 97 (4). – P. E663–670.

[80] Beckers, A. The clinical, pathological, and genetic features of familial isolated pituitary adenomas / A. Beckers, A. F. Daly. – DOI 10.1530/EJE-07-0348 // *European Journal of Endocrinology.* – 2007. – № 157 (4). – P. 371–382.

[81] Vargiolu, R. A new approach to describe the skin surface physical properties in vivo / R. Vargiolu, C. Pailler-Mattei, F. Pirot [et al.]. – DOI 10.1016/j.colsurfb.2008.10.005 // *Colloids Surf B Biointerfaces.* – 2009 Feb 1. – № 68 (2). – P. 200–206.

[82] Jennings, J. E. Aggressive pituitary adenomas occurring in young patients in a large Polynesian kindred with a germline R271W mutation in the AIP gene / J. E. Jennings, M. Georgitsi, I. Holdaway [et al.]. – DOI 10.1530/EJE-09-0406 // *Eur. J. Endocrinol.* – 2009 Nov. – № 161 (5). – P. 799–804.

[83] Carney, J. A. The complex of myxomas, spotty pigmentation, and endocrine overactivity / J. A. Carney, H. Gordon, P. C. Carpenter [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 1985. – № 64 (4). – P. 270–283.

[84] Georgitsi, M. Aryl hydrocarbon receptor interacting protein (AIP) gene mutation analysis in children and adolescents with sporadic pituitary adenomas / M. Georgitsi, E. De Menis, S. Cannavo [et al.] // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. – 2008. – № 69. – P. 621–627.

[85] Naves, L. A. Variable pathological and clinical features of a large Brazilian family harboring a mutation in the aryl hydrocarbon receptor-interacting protein gene / L. A. Naves, A. F. Daly, J. F. Vanbellinghen [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* – 2007. – № 157. – P. 383–391.

[86] Khoo, S. K. Genome-wide scan identifies novel modifier loci of acromegalic phenotypes for isolated familial somatotropinoma / S. K. Khoo, R. Pendek, R. Nickolov [et al.] // *Endocr. Relat. Cancer*. – 2009. – № 16. – P. 10570–10563.

[87] Beckers, A. Functioning Pituitary Adenomas. Genetic diagnosis of endocrine disorders / A. Beckers, A. F. Daly // – 2010. – № 5. – P. 246.

[88] Beckers, A. X-LAG: How did they grow so tall? / A. Beckers, L. Rostomyan, I. Potorac [et al.]. – DOI 10.1016/j.ando.2017.04.013 // *Ann. Endocrinol. (Paris)*. – 2017 Jun. – № 78 (2). – P. 131–136.

[89] Daly, A. F. GHRH excess and blockade in X-LAG syndrome / A. F. Daly, P. A. Lysy, C. Desfilles [et al.]. – DOI 10.1530/ERC-15-0478 // *Endocr. Relat. Cancer*. – 2016 Mar. – № 23 (3). – P. 161–170.

[90] Naves, L. A. Aggressive tumor growth and clinical evolution in a patient with X-linked acro-gigantism syndrome / L. A. Naves, A. F. Daly, L. A. Dias. – DOI 10.1007/s12020-015-0804-6 // *Endocrine*. – 2016 Feb. – № 51 (2). – P. 236–244.

[91] Apellaniz-Ruiz, M. Mesenchymal Hamartoma of the Liver and DICER1 Syn-

drome / M. Apellaniz-Ruiz, M. Segni, M. Kettwig. – DOI 10.1056/NEJMoa1812169 // N. Engl. J. Med. – 2019 May 9. – № 380 (19). – P. 1834–1842.

[92] Poma, A. M. *DICER1* somatic mutations strongly impair miRNA processing even in benign thyroid lesions / A. M. Poma, V. Condello, M. Denaro. – DOI 10.18632/oncotarget.26639. // – 2019 Mar 5. – № 10 (19). – P. 1785–1797.

[93] Chiosea, S. Overexpression of Dicer in precursor lesions of lung adenocarcinoma / S. Chiosea, E. Jelezcova // Cancer Res. – P. 2345–2350.

[94] Tahir, A. Molecular genetics of the *aip* gene in familial pituitary tumorigenesis / A. Tahir, H. S. Chahal, M. Korbonits // Prog. Brain Res. – 2010. – № 182. – P. 229–253.

[95] Пигарова, Е. А. Регистр пациентов с опухолями гипоталамо-гипофизарной области / Е. А. Пигарова, Л. К. Дзеранова, Л. Я. Рожинская // Национальный опрос возможности диагностики и лечения акромегалии в различных регионах Российской Федерации / Рабочая группа регистра ОГГО: Г. А. Мельниченко, Л. Я. Рожинская, Л. К. Дзеранова, Е. А. Пигарова, Т. С. Бородич. – 2017.

[96] Gadelha, M. R. Isolated familial somatotropinomas: establishment of linkage to chromosome 11q13.1-11q13.3 and evidence for a potential second locus at chromosome 2p16-12 / M. R. Gadelha, K. N. Une, K. Rohde [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2000. – № 85 (2). – P. 707–714.

[97] Daly, A. F. Clinical characteristics and therapeutic responses in patients with germ-line AIP mutations and pituitary adenomas: An international collaborative study / A. F. Daly. – DOI 10.1210/jc.2009-2556 // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2010. – № 95 (11).

[98] Igreja, S. Characterization of aryl hydrocarbon receptor interacting protein (AIP) mutations in familial isolated pituitary adenoma families / S. Igreja, H. S. Chahal, P. King [et al.] // Hum. Mutat. – 2010. – № 31. – P. 950–960.

[99] Zhou, Y. MEG3 noncoding RNA: a tumor suppressor / Y. Zhou, X. Zhang, A. Klibanski // J. Mol. Endocrinol. – 2012. – № 48. – P. R45–R53.

[100] Таланов, В. Л. Критерии формирования возрастных групп пациентов в медицинских исследованиях / В. Л. Таланов, И. Г. Малкина-Пых // Справочник

практического психолога. – М. : Сова, ЭКСМО, 2005.

[101] Hill, D. A. DICER1 mutations in familial pleuropulmonary blastoma / D. A. Hill, J. Ivanovich, J. R. Priest // *Science*. – P. 965.

[102] Casey, M. Identification of a novel genetic locus for familial cardiac myxomas and carney complex / M. Casey, C. Mah, A. D. Merliss [et al.] // *Circulation*. – 1998. – № 98. – P. 2560–2566.

[103] Мамедова, Е. О. Аденомы гипофиза в рамках наследственных синдромов / Е. О. Мамедова, Е. Г. Пржиялковская, Е. А. Пигарова [и др.]. – DOI 10.14341/probl201460451-59 // *Проблемы эндокринологии*. – 2014. – № 4. – С. 53.

[104] Fernandez, A. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK) / A. Fernandez, N. Karavitaki, J. A. H. Wass. – DOI 10.1111/j.1365-2265.2009.03667.x // *Clinical Endocrinology*. – 2010. – № 72 (3). – P. 377–382.

[105] Giusti, F. Synonyms: MEN1, MEN1 Syndrome, Multiple Endocrine Adenomatosis, Wermer Syndrome / F. Giusti, F. Marini, M. L. Brandi // *Gene Reviews*. – 2005 Aug 31.

[106] Орлова, Е. М. Карни-комплекс – синдром множественных эндокринных неоплазий / Е. М. Орлова, М. А. Карева // *Проблемы эндокринологии*. – 2012. – № 3.

[107] Bertherat, J. Mutations in regulatory subunit type 1A of cyclic adenosine 5-monophosphate-dependent protein kinase (PRKAR1A): phenotype analysis in 353 patients and 80 different genotypes / J. Bertherat, A. Horvath, L. Grousing // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2009. – № 94 (6). – P. 2085–2091.

[108] Маказан, Н. В. Роль молекулярно-генетических методов исследования в диагностике синдрома МакКьюна-Олбрайта-Брайцева / Н. В. Маказан, Е. М. Орлова, А. А. Колодкина [et al.]. – DOI 10.14341/probl2017636360-368 // *Проблемы эндокринологии*. – 2017. – № 63 (6). – P. 360–368.

[109] Панкратова, Ю. В. Фермент сукцинатдегидрогеназа (SDH) и его роль при наследственных аденомах гипофиза / Ю. В. Панкратова, Е. Г. Пржиялковская, Е. А. Пигарова, Л. К. Дзеранова. – DOI 10.14341/ОМЕТ2013410-15 // *Ожирение и*

метаболизм. – 2013. – № 4.

[110] Dwight, T. Familial SDHA Mutation Associated With Pituitary Adenoma and Pheochromocytoma/Paraganglioma / T. Dwight, K. Mann, D. E. Benn // JCEM. – 2013 – № 98. – P. E1103–E1108.

[111] Brouwers, F. M. High Frequency of SDHB Germline Mutations in Patients with Malignant Catecholamine-Producing Paragangliomas: Implications for Genetic Testing / F. M. Brouwers, G. Eisenhofer, J. J. Tao // JCEM. – 2006. – № 91. – P. 4505–4509.

[112] Korbonits, M. AIP-related familial isolated pituitary adenomas / M. Korbonits, A. V. Kumar // Gene Reviews. – 2012 June 21.

[113] Robertson, J. C. DICER1 syndrome: DICER1 mutations in rare cancers / J. C. Robertson, C. L. Jorcyk, J. T. Oxford. – DOI 10.3390/cancers10050143 // Cancers. – 2018 May. – № 10 (5). – P. 143.

[114] Brenneman, M. Temporal order of RNase IIIb and loss-of-function mutations during development determines phenotype in DICER1 syndrome: A unique variant of the two-hit tumor suppression model / M. Brenneman, A. Field, J. Yang [et al.]. – DOI 10.12688/f1000research.6746.1 // F1000 Research. – 2015. – № 4. – P. 214.

[115] Липатенкова, А. К. Иммуногистохимические и рентгенологические особенности гормонально-неактивных аденом гипофиза / А. К. Липатенкова, Л. К. Дзеранова, Е. А. Пигарова [et al.]. – DOI 10.14341/probl20156164-9 // Проблемы эндокринологии. – 2015. – № 61 (6). – С. 4–9.

[116] Marx, S. Multiple endocrine neoplasia type 1: clinical and genetic topics / S. Marx, A. M. Spiegel, M. C. Skarulis [et al.] // Annals of Internal Medicine. – 1998. – № 129 (6). – P. 484–494.

[117] Thakker, R. V. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) and type 4 (MEN4) / R. V. Thakker. – DOI 10.1016/j.mce.2013.08.002 // Molecular and Cellular Endocrinolog. – 2014 – № 386 (1-2) – P. 2–15.

[118] Forlino, A. PRKACB and Carney complex / A. Forlino. – DOI 10.1056/NEJMc1309730 // N. Engl. J. Med. – 2014. – № 370 (11). – P. 1065–1067.

[119] Rutter, J. Succinate dehydrogenase – Assembly, regulation and role in human disease / J. Rutter, D. R. Winge, J. D. Schiffman. – DOI 10.1016/j.mito.2010.03.001 // *Mitochondrion*. – 2010 – № 10 (4). – P. 393–401.

[120] De Sanctis, C. McCune-Albright syndrome: A longitudinal clinical study of 32 patients / C. De Sanctis // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* – 1999. – № 12 (6).

[121] Foulkes, W. D. DICER1: mutations, microRNAs and mechanisms / W. D. Foulkes, J. R. Priest, T. F. Duchaine [et al.]. – DOI 10.1038/nrc3802 // *Nat. Rev. Cancer*. – 2014. – № 14 (10). – P. 662–672.

[122] Beckers, A. Familial isolated pituitary adenomas (FIPA) and the Pituitary adenoma predisposition due to mutations in the aryl hydrocarbon receptor interacting protein (AIP) gene / A. Beckers, L. A. Aaltonen, A. F. Daly [et al.] // *Endocrine Reviews*. – 2013. – № 34 (2). – P. 239–277.

[123] Trivellin, G. Gigantism and acromegaly due to Xq26 microduplications and GPR101 mutation / G. Trivellin. – DOI 10.1056/NEJMoa1408028 // *N. Engl. J. Med.* – 2014. – № 371 (25). – P. 2363–2374.

[124] Пронин, В. С. Современная стратегия диагностики и лечения соматотропином / В. С. Пронин, Ю. Е. Потешкин, Е. П. Гитель, И. В. Васильева. – 2013.

[125] Elias, W. J. Frameless stereotaxy for transsphenoidal surgery / W. J. Elias, J. B. Chaddock, T. D. Alden, E. R. Laws // *Neurosurgery*. – 1999. – № 45 (2). – P. 271–275.

[126] Wildi-Runge, S. New phenotype in the familial DICER1 tumor syndrome: pituitary blastoma presenting at age 9 months / S. Wildi-Runge, A. Bahubeshi // *Endocr. Rev.* – P. 1–777.

[127] Belcastro, V. Osteitis fibrosa cystica, the case of a nine year old girl who also exhibits precocious puberty, multiple pigmentation of the skin and hyperthyroidism / V. Belcastro, L. Parnetti, P. Prontera [et al.] // *Am. J. Dis. Child.* – P.743–747.

[128] Beas, F. Urinary C-19 steroids in a girl with the McCune-Albright syndrome / F. Beas, R. P. Zurbrugg, M. L. Voorhess // *Helv. Paediatra Acta.* – P. 359–366.

[129] Rajesh, V. Association of parathyroid tumors in multiple endocrine neoplasia type 1 with Loss of alleles on chromosome 11 / V. Rajesh // *New Engl. J. Med.* – P. 218–222.

[130] Benjamin, D. R. Polyostotic fibrous dysplasia associated with Cushing syndrome / D. R. Benjamin // *Arch. Pathol. Lab. Med.* – P. 175–178.

[131] Tahir, A. Molecular genetics of the gene AIP in familial pituitary tumorigenesis / A. Tahir, H. S. Chahal, M. Korbonits // *Prog. Brain. Res.* – 2010. – № 182. – P. 229–253.

[132] Новикова, Е. И. Секвенирование «нового поколения» (NGS): применение для молекулярно-генетических исследований в онкологии / Е. И. Новикова, Г. П. Снигирева. – М. : Российский Научный Центр Рентгенорадиологии, 2016.

[133] Cavaco, B. M. Identification of de novo germline pathogenic variants in the HRPT2 gene in two apparently sporadic cases with challenging parathyroid tumor diagnoses / B. M. Cavaco, R. Santos, A. Felix [et al.]. – DOI 10.1007/s12022-011-9151-1 // *Endocr. Pathol.* – 2011. – № 22. – P. 44–52.

[134] Липатенкова, А. К. «Немые» аденомы гипофиза: обзор литературы и описание серии клинических случаев / А. К. Липатенкова, Л. К. Дзеранова, Е. А. Пигарова, Л. И. Астафьева // *Ожирение и метаболизм.*

[135] Мамедова, Е. О. Наследственные формы первичного гиперпаратиреоза / Е. О. Мамедова, Н. Г. Мокрышева, Л. Я. Рожинская. – DOI 10.14341/osteo9877 // *Остеопороз и остеопатии.* – 2018. – № 21 (2). – С. 23–29.

[136] Wagner, M. Cyclin-dependent kinase-inhibitor 1 (CDKN1A) in the squamous epithelium of the oropharynx: possible implications of molecular biology and compartmentation / M. Wagner, J.P. Klussmann, R. Fangmann [et al.] // *Anticancer Res.* – 2001 Jan-Feb. – № 21 (1A). – P. 333–345.

[137] Menara, M. SDHD Immunohistochemistry: A New Tool to Validate SDHx Mutations in Pheochrom cytoma/Paraganglioma / M. Menara, L. Oudijk, C. Badoual // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2015 Feb. – № 100 (2). – P. E287–291. – DOI 10.1210/jc.2014-1870.

[138] Denes, J. Heterogeneous genetic background of the association of pheochromocytoma/paraganglioma and pituitary adenoma – results from a large patient cohort / J. Denes, F. Swords, E. Rattenberry. – DOI 10.1210/jc.2014-3399 // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2015 Mar. – № 100 (3) – P. E531–541.

[139] Stratakis, C. A. Pituitary macroadenoma in a 5-year-old: an early expression of multiple endocrine neoplasia type 1 / C. A. Stratakis, D. H. Schussheim, S. M. Freedman [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2000. – № 85. – P. 4776–4780.

[140] Schouten, J. P. Relative quantification of 40 nucleic acid sequences by multiplex ligation-dependent probe amplification / J. P. Schouten, C. J. McElgunn, R. Waaijer [et al.] // *Nucleic. Acids. Res.* – 2000. – № 30 (12).

[141] Wang, C. microRNA expression profile and differentially-expressed genes in prolactinomas following bromocriptine treatment / C. Wang, Z. Su, N. Sanai // *Oncology Reports.* – 2012. – № 27. – P. 1312–1320.

[142] Zhang, W. Suppression of prolactin expression by cabergoline requires prolactin regulatory element-binding protein (PREB) in GH3 cells / W. Zhang, K. Murao, H. Imachi [et al.] // *Hormone & Metabolism Research.* – 2010. – № 42. – P. 557–561.

[143] Sigala, S. Increased serum concentration of nerve growth factor in patients with microprolactinoma / S. Sigala, A. Martocchia, C. Missale // *The Neuropeptides.* – 2004. – № 38. – P. 21–24.

[144] Wang, C. microRNA expression profile and differentially-expressed genes in prolactinomas following bromocriptine treatment / C Wang, Z Su, N. Sanai // *Oncology Reports.* – 2012. – № 27. – P. 1312–1320.

[145] Reincke, M. Mutations in the deubiquitinase gene USP8 cause Cushing's disease / M. Reincke, S. Sbiera, A. Hayakawa // *Nature Reviews Genetics.* – 2015 – № 47. – P. 31–38.

[146] Perez-Rivas, L. G. The gene of the ubiquitin-specific protease 8 is frequently mutated in adenomas causing Cushing's disease / L. G. Perez-Rivas, M. Theodoropoulou, F. Ferrau // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* – 2015.

[147] Ma, Z. Y. Recurrent gain-of-function USP8 mutations in Cushing's disease / Z. Y. Ma, Z. J. Song, J. H. Chen // *Cell Research.* – 2015. – № 25. – P. 306–316.

[148] Tani, Y. Upregulation of *CDKN2A* and suppression of cyclin D1 gene expressions in ACTH-secreting pituitary adenomas / Y. Tani, N. Inoshita, T. Sugiyama // *European Journal of Endocrinology*. – 2010. – № 163. – P. 523–529.

[149] Gottlieb, E. Mitochondrial tumour suppressors: a genetic and biochemical update / E. Gottlieb, I. P. Tomlinson // *Nature Reviews Cancer*. – 2005. – № 5 (11). – P. 857–866.

[150] Dong, Q. Screening of candidate oncogenes in human thyrotroph tumors: absence of activating mutations of the G alpha q, G alpha 11, G alpha s, or thyrotropin-releasing hormone receptor genes / Q. Dong, F. Brucker-Davis, B. D. Weintraub // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 1996. – № 81. – P. 1134–1140.

[151] Gatto, F. In vivo and in vitro response to octreotide LAR in a TSH-secreting adenoma: characterization of somatostatin receptor expression and role of subtype 5 / F. Gatto, F. Barbieri, L. Castelletti [et al.] // *The Pituitary*. – 2011. – № 14. – P. 141–147.

[152] Michaelis, K. A. Identification of growth arrest and DNA-damage-inducible gene beta (*GADD45beta*) as a novel tumor suppressor in pituitary gonadotrope tumors / K. A. Michaelis, A. J. Knox, M. Xu // *Endocrinology*. – 2011. – № 152. – P. 3603–3613.

[153] Newey, P. J. Whole-exome sequencing studies of nonfunctioning pituitary adenomas / P. J. Newey, M. A. Nesbit, A. J. Rimmer // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2013. – № 98. – P. 796–800.

[154] Teh, B. T. Mutation analysis of the *MEN1* gene in MEN1, familial acromegaly and familial isolated hyperparathyroidism / B. T. Teh, S. Kytölä, F. Farnebo. – DOI 10.1210/jcem.83.8.5059 // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 1998. – № 83 (8). – P. 2621.

[155] Elston, M. S. Familial pituitary tumor syndromes / M. S. Elston, K. L. McDonald, R. J. Clifton-Bligh, B. G. Robinson. – DOI 10.1038/nrendo.2009 // *Nature Reviews Endocrinology*. – 2009. – № 5 (8). – P. 453–461.

[156] Vandeva, S. The genetics of pituitary adenomas / S. Vandeva, M. L. Jaffrain-Rea, A. F. Daly [et al.] // *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Me-*

tabolism. – 2010.

[157] Cardinal, J. W. A report of a national mutation testing service for the MEN1 gene: clinical presentations and implications for mutation testing / J. W. Cardinal, L. Bergman, N. Hayward [et al.]. – DOI 10.1136/jmg.2003.017319 // Journal of Medicine Genetics. – 2005 – № 42 (1). – P. 69–74.

[158] Thakker, R. V. Clinical Practice Guidelines for MEN1 / R. V. Thakker, P. J. Newey, G. V. Walls, J. Bilezikian. – DOI 10.1210/jc.2012-1230 // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2012. – № 97 (9). – P. 2990–3011.

[159] Benito, M. Gonadotroph tumor associated with MEN1 / M. Benito, S. L. Asa, V. A. LiVolsi [et al.]. – DOI 10.1210/jc.2004-1373 // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2005. – № 90 (1). – P. 570–574.

[160] Horvath, A. Clinical and molecular genetics of acromegaly: MEN1, Carney complex, McCune–Albright syndrome, familial acromegaly and genetic defects in sporadic tumors / A. Horvath, C. A. Stratakis. – DOI 10.1007/s11154-007-9066-9 // Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders. – 2008. – № 9 (1). – P. 1–11.

[161] Verges, B. Pituitary disease in MEN type 1 (MEN1): data from the France-Belgium MEN1 multicenter study / B. Verges, F. Boureille, P. Goudet. – DOI 10.1210/jcem.87.2.8145. // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2002. – № 87 (2). – P. 457–465.

[162] Brandi, M. L. Guidelines for diagnosis and therapy of Men type 1 and type 2 / M. L. Brandi, R. F. Gagel, A. Angeli [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2001. – № 86. – P. 5658–5671.

[163] Roijers, J. F. Criteria formulation analysis in Men1-suspected patients: MEN1 case-finding / J. F. Roijers, M. J. de Wit, R. B. van der Luijt [et al.] // Eur. J. Clin. Invest. – 2000. – № 30. – P. 487–492.

[164] Daly, A. F. The epidemiology and genetics of pituitary adenomas / A. F. Daly, M. A. Tichomirowa, A. Beckers. – DOI 10.1016/j.beem.2009.05.008 // Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2009. – № 23 (5). – P. 543–554.

[165] Verges, B. Pituitary disease in MEN type 1 (MEN1): data from the France-

Belgium MEN1 multicenter study / B. Verges, F. Boureille, P. Goudet [et al.]. – DOI 10.1210/jcem.87.2.8145.// The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2002. – № 87 (2). – P. 457–465.

[166] Thakker, R. V. MEN1 / R.V. Thakker. – DOI 10.1016/j.beem.2010.07.003 // Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2010. – № 24 (3). – P. 355–370.

[167] Lemos, M. C. MEN1: analysis of 1336 mutations reported in the first decade following identification of the gene / M. C. Lemos, R. V. Thakker // Human Mutation. – 2008. – № 29 (1). – P. 22–32.

[168] Hendy, G. N. Menin and TGF- β superfamily member signaling via the Smad pathway in pituitary / G. N. Hendy, H. Kaji, H. Sowa [et al.]. – DOI 10.1055/s-2005-870152 // Parathyroid and Osteoblast/Hormone and Metabolic Research. – 2005. – № 37 (6). – P. 375–379.

[169] Sherr, C. J. CDK inhibitors: positive and negative regulators of G1-phase progression / C. J. Sherr, J. M. Roberts // Genes & Development. – 1999. – № 13 (12). – P. 1501–1512.

[170] Thakker, R. V. Clinical Practice Guidelines for MEN1 / R. V. Thakker, P. J. Newey, G. V. Walls, J. Bilezikian. – DOI 10.1210/jc.2012-1230.// The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2012. – № 97 (9). – P. 2990–3011.

[171] Doherty, G. M. Lethality of multiple endocrine neoplasia type 1 / G. M. Doherty, J. A. Olson, M. M. Frisella [et al.] // World J. Surg. – 1998 Jun. – № 22 (6). – P. 582–586.

[172] Geerdink, E. A. Do patients with multiple endocrine neoplasia syndrome type 1 benefit from periodical screening ? / E. A. Geerdink, R. B. Van der Luijck, C. J. Lips // Eur. J. Endocrinol. – 2003 – № 149. – P. 577–582.

[173] Lairmore, T. C. Clinical genetic testing and early surgical intervention in patients with multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) / T. C. Lairmore, L. D. Piersail, M. K. De Benedetti [et al.] // Ann. Surg. – 2004. – № 239. – P. 637–645.

[174] Vargas-Poussou, R. Familial hypocalciuric hypercalcemia types 1 and 3 and primary hyperparathyroidism: similarities and differences / R. Vargas-Poussou, L.

Mansour-Hendili, S. Baron, J. P. Bertocchio // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2016. – № 101 (5). – P. 2185–2195.

[175] Hall, W. A. Pituitary magnetic resonance imaging in normal human volunteers: occult adenomas in the general population / W. A. Hall, M. G. Luciano, J. L. Doppman [et al.] // *Annals of Internal Medicine*. – 1994. – P. 120.

[176] Georgitsi, M. MEN4 and other MEN due to cyclin-dependent kinase inhibitors (*p27Kip1* and *p18INK4C*) mutations / M. Georgitsi. – DOI 10.1016/j.beem.2010.01.001. // *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2010. – № 24 (3). – P. 425–437.

[177] Vasilev, V. Familial Pituitary Tumor Syndromes / V. Vasilev, A. F. Daly, P. Petrossians [et al.]. – DOI 10.4158/ep11064.ra. // *Endocrine Practice*. – 2011. – № 17 (3).

[178] Elston, M. S. Familial pituitary tumor syndromes / M. S. Elston, K. L. McDonald, R. J. Clifton-Bligh, B. G. Robinson. – DOI 10.1038/nrendo.2009.126 // *Nature Reviews Endocrinology*. – 2009. – № 5 (8). – P. 453–461.

[179] Karnik, S. K. Menin regulates pancreatic islet growth by promoting histone methylation and expression of genes encoding p27Kip1 and p18INK4c / S. K. Karnik, C. M. Hughes, X. Gu [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*. – 2005. – № 102 (41). – P. 14659–14664.

[180] Molatore, S. The MENX syndrome and p27: relationships with MEN / S. Molatore, N. S. Pellegata. – DOI 10.1016/S0079-6123 (10)82013-8 // *Progress in Brain Research*. – 2010. – № 182. – P. 295–320.

[181] Bassett, R. B. Characterization of mutations in patients with MEN1 / R. B. Bassett // *The American Journal of Human Genetics*. – 1998 – № 62 (2) – P. 232–244.

[182] Georgitsi, M. Germline *CDKN1B/p27Kip1* mutation in MEN / M. Georgitsi, A. Raitila, A. Karhu. – DOI 10.1210/jc.2006-2843 // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2007. – № 92 (8.) – P. 3321–3325.

[183] Stratakis, C.A. Clinical and molecular features of the Carney complex: diagnostic criteria and recommendations for patient evaluation / C. A. Stratakis, L. S. Kirschner, J. A. Carney // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. –

2001. – № 86 (9). – P. 4041–4046.

[184] Stergiopoulos, S. G. Pituitary pathology in Carney complex patients / S. G. Stergiopoulos, M. S. Abu-Asab, M. Tsokos [et al.]. – DOI 10.1007/s11102-005-5348 // *The Pituitary*. – 2004. – № 7 (2) – P. 73–82.

[185] Groussin, L. *PRKARIA*, one of the Carney complex genes, and its locus (17q22-24) are rarely altered in pituitary tumours outside the Carney complex / L. Groussin // *The Journal of Medicine Genetics*. – 2002. – № 39 (12). – P. 78.

[186] Matyakhina, L. Molecular cloning, chromosomal localization of human peripheral-type benzodiazepine receptor and PKA regulatory subunit type 1A (*PRKARIA*)-associated protein PAP7, and studies in *PRKARIA* mutant cells and tissues / L. Matyakhina. – DOI 10.1096/fj.02-1066fje // *The FASEB Journal*. – 2003. – № 17 (9). – P. 1189–1191.

[187] Riminucci, M. Skeletal progenitors and the *GNAS* gene: fibrous dysplasia of bone read through stem cells / M. Riminucci. – DOI 10.1677/jme-10-0097 // *The Journal of Molecular Endocrinology*. – 2010. – № 45 (6). – P. 355–364.

[188] Weinstein, A. M. The parathyroid/pituitary variant of *MEN1* usually has causes other than p27Kip1 mutations / A. M. Weinstein // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2007 – № 92 (5). – P. 1948–1951.

[189] Chen, Y. Craniofacial fibrous dysplasia associated with McCune-Albright syndrome / Y. Chen, X. Ding, Y. Yang [et al.]. – DOI 10.1016/j.joms.2008.01.068. // *J. Oral. Maxillofac. Surg.* – 2009 Mar. – № 67 (3). – P. 637–644.

[190] Williamson, E. A. G-protein mutations in human pituitary adenocorticotrophic hormone-secreting adenomas / E. A. Williamson, P. G. Ince, D. Harrison [et al.] // *Eur. J. Clin. Invest.* – 1995. – № 25. – P. 128–131.

[191] Chen, M. Alternative *Gnas* gene products have opposite effects on glucose and lipid metabolism / M. Chen, O. Gavrilova, J. Liu [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2005. – № 102. – P. 7386–7391.

[192] Hayward, B. Imprinting of the G(s)alpha gene *GNAS1* in the pathogenesis of acromegaly / B. Hayward, A. Barlier, M. Korbonits [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2001. – № 107. – P. R31–R36.

[193] Mariot, V. Potent constitutive cyclic AMP-generating activity of XLalphas implicates this imprinted GNAS product in the pathogenesis of McCune-Albright syndrome and fibrous dysplasia of bone / V. Mariot, J. Y. Wu, C. Aydin [et al.] // *Bone*. – 2011. – № 48. – P. 312–320.

[194] Hart, E. S. Onset, progression, and plateau of skeletal lesions in fibrous dysplasia and the relationship to functional outcome / E. S. Hart, M. H. Kelly, B. Brilante [et al.] // *J. Bone Miner Res.* – 2007. – № 22. – P. 1468–1474.

[195] Elston, M. S. Familial pituitary tumor syndromes / M. S. Elston, K. L. McDonald, R. J. Clifton-Bligh, B.G. Robinson. – DOI 10.1038/nrendo.2009. // *Nature Reviews Endocrinology*. – 2009. – № 5 (8). – P. 453–461.

[196] Lee, M. Multiple endocrine neoplasia type 4 / M. Lee, N. S. Pellegata // *Front Horm. Res.* – 2013. – № 41. – P. 63–78.

[197] Iacobone, M. Hereditary hyperparathyroidism – a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES) / M. Iacobone, B. Carnaille, F. F. Palazzo, M. Vriens // *Langenbecks. Arch. Surg.* – 2015. – № 400 (8). – P. 867–886.

[198] Boikos, S. A. Pituitary pathology in patients with Carney Complex: growth-hormone producing hyperplasia or tumors and their association with other abnormalities / S. A. Boikos, C. A. Stratakis // *Pituitary*. – 2006. – № 9. – P. 203–209.

[199] Di Chiro, G. The volume of the sella turcica / G. Di Chiro, K. B. Nelson // *Am. J. Radiol.* – 1962. – № 87. – P. 989–1008.

[200] Догадин, С. А. Лечение акромегалии октреотидом длительного действия: эффективный контроль активности заболевания и уменьшение объема опухоли / С. А. Догадин, М. А. Дудина, Л. А. Лобынцева // *Клиническая эндокринология*. – 2012. – № 4.

[201] Zhou, Y. Genetic and epigenetic mutations of tumor suppressive genes in sporadic pituitary adenoma / Y. Zhou, X. Zhang, A. Klibanski. – DOI 10.1016/j.mce.2013.09.006. // *Mol. Cell Endocrinol.* – 2014 Apr. – № 386 (1-2). – P. 16–33.

[201] Daly, A. F. Aryl hydrocarbon receptor interacting protein gene mutations in familial isolated pituitary adenomas: analysis in 73 families / A. F. Daly, J. F.

Vanbellinghen, S. K. Khoo [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2007. – № 92 (5). – P.1891–1896.

[202] Martucci, F. Familial isolated pituitary adenomas: an emerging clinical entity / F. Martucci, G. Trivellin, M. Korbonits // *J. Endocrinol. Invest.* – 2012. – № 35 (11). – P. 1003–1014.

[203] Cuny, T. Genetic analysis in young patients with sporadic pituitary macroadenomas: Besides AIP dont forget MEN1 genetic analysis / T. Cuny, M. Pertuit, M. Sahnoun-Fathallah [et al.]. – DOI 10.1530/EJE-12-0763 // *Eur. J. Endocrinol.* – 2013. – № 168 (533). – P. 41.

[204] Tichomirowa, M.A. High prevalence of AIP gene mutations following focused screening in young patients with sporadic pituitary macroadenomas / M. A. Tichomirowa, A. Barlier, A. F. Daly [et al.]. – DOI 10.1530/EJE-11-0304 // *Eur. J. Endocrinol.* – 2011. – № 165 (509). – P. 15.

[205] Cai, F. Screening for AIP gene mutations in a Han Chinese pituitary adenoma cohort followed by LOH analysis / F. Cai, Y.-D. Zhang, X. Zhao [et al.]. – DOI 10.1530/EJE-13-0442. // *Eur. J. Endocrinol.* – 2013. – № 169 (867). – P. 84.

[206] Daly, A. F. Clinical characteristics and therapeutic responses in patients with germ-line AIP mutations and pituitary adenomas: An international collaborative study / A. F. Daly, M. A. Tichomirowa, P. Petrossians [et al.]. – DOI 10.1210/jc.2009-2556 // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2010. – № 95. – P. E373–383.

[207] Rostomyan, L. Clinical and genetic characterization of pituitary gigantism: an international collaborative study in 208 patients / L. Rostomyan, A. F. Daly, P. Petrossians [et al.]. – DOI 10.1530/ERC-15-0320 // *Endocr. Relat. Cancer.* – 2015. – № 22. – P. 745–757.

[208] Iacovazzo, D. Germline or somatic GPR101 duplication leads to X-linked acrogigantism: a clinico-pathological and genetic study / D. Iacovazzo, R. Caswell, B. Bunce [et al.]. – DOI 10.1186/s40478-016-0328-1 // *Acta Neuropathol. Commun.* – 2016. – № 4. – P. 56.

[209] Beckers, A. X-linked acrogigantism syndrome: clinical profile and therapeutic responses / A. Beckers, M. B. Lodish, G. Trivellin [et al.]. – DOI 10.1530/ERC-15-0038 // *Endocr. Relat. Cancer.* – 2015. – № 22 (353). – P. 67.

[210] Caimari, F. Risk category system to identify pituitary adenoma patients with AIP mutations / F. Caimari, L. C. Hernandez-Ramirez, M. N. Dang [et al.]. – DOI 10.1136/jmedgenet-2017-104957 // *J. Med. Genet.* – 2018. – № 55 (254). – P. 60.

[211] Kasuki, L. AIP expression in sporadic somatotropinomas is a predictor of the response to octreotide LAR therapy independent of SSTR2 expression / L. Kasuki, L. Vieira Neto, L. E. A. Wildemberg [et al.]. – DOI 10.1530/ERC-12-0020 // *Endocr. Relat. Cancer.* – 2012. – № 1 (L25). – P. 9.

[212] Jaffrain-Rea, M.-L. Expression of aryl hydrocarbon receptor (AhR) and AhR-interacting protein in pituitary adenomas: pathological and clinical implications / M.-L. Jaffrain-Rea, M. Angelini, D. Gargano [et al.]. – DOI 10.1677/ERC-09-0094 // *Endocr. Relat. Cancer.* – 2009. – № 16 (1029). – P. 43.

[213] The 2017 WHO classification of pituitary adenoma: overview and comments. – DOI 10.1007/s10014-018-0314-3 // *Brain Tumor Pathology.* – 2018. – № 35 P. 51–56.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение А (обязательное)

Клинико-лабораторные характеристики пациентов основной группы и группы сравнения

Таблица А.1 – Клинико-лабораторные характеристики 36 представителей основной группы

Пациенты с семейными АГ	Рост, см	Тип опухоли	Мутации	Пол	Возраст на момент дебюта заболевания/исследования	Гормональные показатели (СТГ, нг/мл (0,02-1,23), ИПФР-1, нг/мл (М 16-20 лет - 119-511, 21-24 лет - 105-364, 25-39 лет - 82-283, 40-54 лет - 62-230, >50 лет - 16-245, Ж 16-20 лет - 109-479, 21-24 лет - 102-351, 25-39 лет - 78-311, 40-55 лет - 51-271, >55 лет - 17-238), общий и биоактивный ПРЛ, мЕд/л (М 19-39 лет - 66-436, >50 лет - 60-355, Ж 19-49 лет - 94-500, >50 лет - 69-340)), ТТГ, мМЕ/л (0,25-3,5), АКТГ, пг/мл (7,2-63,3), кортизол утро, нмоль/л (123-626))	Максимальный размер опухоли, мм	Объем опухоли, мм ³
1	158	ПРЛ-АГ	не выявлены	Ж	11/29	СТГ 1,5, ИПФР-1 223,1, общий	19	1938
2	169	СТГ-АГ	не выявлены	Ж	32/47	СТГ 20,6, ИПФР-1 635,3, общий ПРЛ 180,6, ТТГ 0,7, АКТГ 19,1, кортизол 313	22	3564
3	159	НАГ	не выявлены	Ж	17/24	общий ПРЛ 953,7, биоактивный ПРЛ 350, ТТГ 2,7, кортизол 501,9	4	12
4	172	СТГ-АГ	не выявлены	Ж	45/56	ИПФР-1 296	12	660
5	171	ПРЛ-АГ	не выявлены	Ж	37/37	общий ПРЛ 1725, биоактивный ПРЛ 1550	9	220,5
6	203 Акрогигантизм	СТГ-АГ	AIP: NM_00397 7.2: exon 5:p.Tyr26 1(c.783 C>G)	М	14/40	СТГ 19,9, ИПФР-1 498, общий ПРЛ 132,1, ТТГ 0,8, АКТГ 21,1, кортизол 350,5	6	48

Продолжение таблицы А.1

Пациенты с семейными АГ	Рост, см	Тип опухоли	Мутации	Пол	Возраст на момент дебюта заболевания/исследования	Гормональные показатели (СТГ, нг/мл (0,02-1,23), ИПФР-1, нг/мл (М 16-20 лет - 119-511, 21-24 лет - 105-364, 25-39 лет - 82-283, 40-54 лет - СТГ 25,7, ИПФР-1 654, общий ПРЛ 127, ТТГ 0,9, АКТГ 46,6, кортизол 293)	Максимальный размер	Объем опухоли, мм ³
7	180	СТГ-АГ	не выявлены	м	50/66	СТГ 25,7, ИПФР-1 654, общий ПРЛ 127, ТТГ 0,9, АКТГ 46,6, кортизол 293	20	2340
8	179	ПРЛ-АГ	DICER ex- on16:p.Q851Q c. 2553	м	18/24	общий ПРЛ 893, биоактивный ПРЛ 670, ТТГ 2,5	5	30
9	186 Акрогигантизм	СТГ-ПРЛ-АГ	не выявлены	м	39/48	СТГ 13,7, ИПФР-1 350, общий ПРЛ 11212, биоактивный ПРЛ 9854, ТТГ 1,2	4	18
10	186 Акрогигантизм	СТГ-ПРЛ-АГ	не выявлены	м	46/49	СТГ 330, ИПФР-1 934, общий ПРЛ 1141, биоактивный ПРЛ 934, ТТГ 0,8, кортизол 508	30	9660
11	175	НАГ	не выявлены	ж	33/36	СТГ 0,4, ИПФР-1 197,3, общий ПРЛ 513, ТТГ 1,4, кортизол 414,6	9	252
12	156	АКТГ-АГ	не выявлены	м	14/20	СТГ 0,6, ИПФР-1 259, общий ПРЛ 136,8, АКТГ 98, кортизол 1169	6	72

Продолжение таблицы А.1

Паци- енты с семей-	Рост, см	Тип опухоли	Мутации	Пол	Возраст на мо- мент	Гормональные показатели (СТГ, нг/мл (0,02-1,23), ИПФР-1, нг/мл (М 16-20 лет общий ПРЛ 225,5, ТТГ 1	Макси- мальный размер	Объем опухоли, мм ³
13	177	СТГ-АГ	не выяв- лены	м	47/50	СТГ 31,5, ИПФР-1 1164, общий ПРЛ 225,5, ТТГ 1	12,5	612,5
14	187 Акроги- гантизм	СТГ-АГ	не выяв- лены	м	39/44	СТГ 1,9, ИПФР-1 355,2, об- щий ПРЛ1893, биоактивный ПРЛ 390, ТТГ 0,7	32	6384
15	161	СТГ-АГ	AIP: NM_00397 7.2:exon 6: p.R271W(c .811C>T)	м	46/61	СТГ 558, ИПФР-1 668, общий ПРЛ 364, АКТГ 31,8, корти- зол 161,9, ТТГ 1,1	39	21060
16	206 Акроги- гантизм	СТГ-ПРЛ-АГ	не выявле- ны	ж	14/39	СТГ 80, ИПФР-1 858,9, об- щий ПРЛ 818,9, биоактив- ный ПРЛ 176,8, ТТГ 0,5, АКТГ 28,8, кортизол 178,3	36	16200
17	182	СТГ-АГ	не выяв- лены	м	25/42	СТГ 14,9, ИПФР-1 1536,3, общий ПРЛ 65,5, ТТГ 0,5, АКТГ 14, кортизол 356	15	300
18	186 Акроги- гантизм	СТГ-АГ	не выявле- ны	м	31/68	СТГ 6,9, ИПФР-1 358, об- щий ПРЛ 513, ТТГ 1,7 АКТГ 53,2, кортизол 367	9	216

Продолжение таблицы А.1

Пациенты с семейными АГ	Рост, см	Тип опухоли	Мутации	Пол	Возраст на момент дебюта заболевания	Гормональные показатели	Максимальный размер опухоли	Объем опухоли, мм ³
19	181	СТГ-АГ	не выявлены	ж	21/34	СТГ 26, ИПФР-1 689, ТТГ 0,7, АКТГ 24, кортизол 548,1	28	6384
20	168	НАГ	не выявлены	ж	66/71	СТГ 1,7, ИПФР-1 206,7, общий ПРЛ 329, ТТГ 2,5	8	168
21	172	СТГ-АГ	не выявлены	м	24/43	СТГ 7,5, ИПФР-1 432, общий ПРЛ 300,8, ТТГ 3,4, АКТГ 28,3, кортизол 375	10	360
22	210 Акрогигантизм	СТГ-ПРЛ-АГ	AIP: NM_0039 77.4: p.A411Gf	м	52/54	СТГ 6,9, ИПФР-1 300,8, общий ПРЛ 23760, ТТГ 0,9, АКТГ 42,5, кортизол 240	30	10500
23	170 Синдром МакКьюн-Олбрайт	СТГ-АГ	GNAS: NM_080 425:exon1:p.E1	м	49/55	СТГ 60, ИПФР-1 336, общий ПРЛ 270, ТТГ 2,3, АКТГ 37,9, кортизол 508,8	16	792
24	168	СТГ-АГ	не выявлены	м	75/81	СТГ 6,7, ИПФР-1 365,7, общий ПРЛ 361,8, ТТГ 3,7	24	5796

Продолжение таблицы А.1

Пациенты с семей-	Рост, см 25/	Тип опухоли	Мутации	Пол	Возраст на момент	Гормональные показатели (СТГ, нг/мл (0,02-1,23), ИПФР-1, нг/мл (М 16-20 лет -	Макси мал	Объем опухоли, мм ³
25	196 Акрогигантизм	СТГ-ПРЛ-АГ	DICER:NM_: exon16: p.D871E(c.2613C>A)	м	15/22	СТГ 28,8, ИПФР-1 839,7, общий ПРЛ 2730	25	9075
26	155	СТГ-ТТГ-АГ	SDHA: NM_004168: exon8: p.A334A(c.1002G>A)	ж	23/26	СТГ 2,1, ИПФР-1 327,1, общий ПРЛ 275, ТТГ 6,3	5	30
27	188 Акрогигантизм	СТГ-АГ	не выявлены	м	24/24	СТГ 35,6, ИПФР-1 1104, ТТГ 1,4, АКТГ 40,2 кортизол 347,4	21	2499
28	198 Акрогигантизм	СТГ-АГ	не выявлены	м	25/27	СТГ 29, ИПФР-1 1071, общий ПРЛ 505,7, ТТГ 1	11	269,5
29	150	СТГ-АГ	не выявлены	ж	30/43	СТГ 1,4, ИПФР-1 311,3, общий ПРЛ 310, ТТГ 2	12	600
30	175	СТГ-АГ	не выявлены	ж	51/58	СТГ 17,3, ИПФР-1 1090	17	1904

Продолжение таблицы А.1

Пациенты с семейными АГ	Рост, см	Тип опухоли	Мутации	Пол	Возраст на момент дебюта заболевания/исследования	Гормональные показатели (СТГ, нг/мл (0,02-1,23), ИПФР-1, нг/мл)	Максимальный	Объем опухоли, мм ³
31	174	ПРЛ-АГ Краниофарингиома	не выявлены	ж	26/29	общий ПРЛ 760, биоактивный ПРЛ 650, ТТГ 2,5	28	4256
32	168	ПРЛ-АГ	не выявлены	ж	35/36	СТГ 2, общий ПРЛ 2725, биоактивный ПРЛ 1194, ТТГ 2,1, кортизол 395	2	6
33	173	НАГ	не выявлены	м	35/45	СТГ 0,5, ИПФР-1 180,5, общий ПРЛ 382,8, ТТГ 2,3, АКТГ 18,9, кортизол 548,3	13	624
34	190 Акрогигантизм	СТГ-ПРЛ-АГ	не выявлены	м	29/57	СТГ 6,5, ИПФР-1 371,1	23	2840,5
35	224 Акрогигантизм	СТГ-АГ	не выявлены	м	14/35	СТГ 60, ИПФР-1 922, общий ПРЛ 409, ТТГ 1	18,5	2907
36	204 Акрогигантизм Синдром	СТГ-АГ	не выявлены	м	30/31	СТГ 43, ИПФР-1 1412, общий ПРЛ 513, ТТГ 2	23	2737

Таблица А.2 – Клинико-лабораторные характеристики пациентов группы сравнения

Пациент с АГ без семейного анамнеза	Рост, см	Тип опухоли	Пол	Возраст на момент дебюта заболевания/исследования	Гормональные показатели (СТГ, нг/мл (0,02-1,23), ИПФР-1, биологически активный ПРЛ 4764, ТТГ 0,9)	Максимальный размер опухоли,	Объем опухоли, мм ³
1	164	ПРЛ-АГ	ж	15/26	ИПФР-1 246,3, общий ПРЛ 5476, биологически активный ПРЛ 4764, ТТГ 0,9	10	280
2	158	СТГ-АГ	ж	45/49	СТГ 12, ИПФР-1 153	19	2527
3	160	НАГ	ж	26/28	СТГ 1,4, общий ПРЛ 250, АКТГ 15, кортизол 109	5	40
4	169	СТГ-АГ	ж	55/57	СТГ 9, ИПФР-1 1352, общий ПРЛ 140	12	528
5	170	ПРЛ-АГ	ж	34/36	общий ПРЛ 938, биологически активный ПРЛ 750	9	135
6	175	СТГ-ПРЛ-АГ	м	30/36	СТГ 13, ИПФР-1 1264, общий ПРЛ 3624, биологически активный ПРЛ 1500	4	24

Продолжение таблицы А.1

Пациент с АГ без семейного анамнеза	Рост, см	Тип опухоли	Пол	Возраст на момент дебюта заболевания/исследования	Гормональные показатели (СТГ, нг/мл (0,02-1,23), ИПФР-1, ИПФР-1 563)	Максимальный размер опухоли,	Объем опухоли, мм ³
7	185	СТГ-АГ	м	60/63	ИПФР-1 563	21	3783
8	176	ПРЛ-АГ	м	24/24	общий ПРЛ 2626, биоактивный ПРЛ 2360, ТТГ 1,6	3	6
9	178	СТГ-АГ	м	45/48	ИПФР-1 673,1	9	288
10	179	СТГ-АГ	м	35/36	СТГ 40,9, ИПФР-1 562	35	8190
11	175	НАГ	ж	31/33	общий ПРЛ 714, биоактивный ПРЛ 532, ТТГ 2,1	8,5	65
12	184	АКТГ-АГ	м	28/28	общий ПРЛ 198, ТТГ 1,4, АКТГ 82,1, кортизол 876,7	4	15

Продолжение таблицы А.1

Пациент с АГ без семейного анамнеза	Рост, см	Тип опухоли	Пол	Возраст на момент дебю- та заболева- ния/исследова	Гормональные показа- тели (СТГ, нг/мл (0,02-1,23), ИПФР-1, нг/мл (М 16- СТГ 16, ИПФР-1 943, общий ПРЛ 436	Макси- маль- ный размер	Объем опухоли, мм ³
13	167	СТГ-АГ	м	39/54	СТГ 16, ИПФР-1 943, общий ПРЛ 436	15	367,5
14	177	СТГ-АГ	м	39/40	СТГ 5, ИПФР-1 798	17	3060
15	176	СТГ-АГ	м	58/63	СТГ 310, ИПФР-1 290	36	10296
16	173	СТГ-АГ	ж	40/45	СТГ 24, ИПФР-1 742, общий ПРЛ 350	37	16650
17	180	СТГ-АГ	м	42/44	СТГ 4,2, ИПФР-1 327,6, общий ПРЛ 548	15	1170
18	185	СТГ-АГ	м	65/68	СТГ 29,3, ИПФР-1 1049, общий ПРЛ 86,5, ТТГ 0,4, АКТГ 24,1, кортизол 490,6	9	252

Продолжение таблицы А.1

Пациент с АГ без семейного	Рост, см	Тип опухоли	Пол	Возраст на момент дебюта заболевания/исследования	Гормональные показатели	Максимальный размер	Объем опухоли, мм ³
19	183	СТГ-АГ	ж	18/29	ИПФР-1 346, общий ПРЛ 239,9, ТТГ 0,9, АКТГ 5	15	540
20	158	НАГ	ж	75/80	ИПФР-1 99,9, общий ПРЛ 69,9, ТТГ 1,9, АКТГ 12, кортизол 91	8	168
21	169	СТГ-АГ	м	35/37	СТГ 9,2, ИПФР-1 715, общий ПРЛ 201, ТТГ 2, АКТГ 30,5, кортизол 307,2	10	450
22	172	СТГ/ ПРЛ-АГ	м	50/51	СТГ 8,2, ИПФР-1 435,5, общий ПРЛ 1492, ТТГ 1	20	2700
23	187,5	СТГ-АГ	м	50/53	ИПФР-1 1003, общий ПРЛ 168,3	11	495
24	170	СТГ-АГ	м	72/76	СТГ 5,6, ИПФР-1 533, общий ПРЛ 212,6, ТТГ 0,9	15,5	1220,6

Продолжение таблицы А.1

Пациент с АГ без семейного анамнеза	Рост, см	Тип опухоли	Пол	Возраст на момент дебюта заболевания/исследования	Гормональные показатели	Максимальный размер опухоли	Объем опухоли, мм ³
25	177	СТГ-АГ	м	26/29	СТГ 88, ИПФР-1 1113, общий ПРЛ 376	20	3060
26	173	СТГ-АГ	ж	30/30	СТГ 10, ИПФР-1 784	7	87,5
27	189	СТГ-АГ	м	22/25	СТГ 5, ИПФР-1 949	12	648
28	198	СТГ-АГ	м	29/30	СТГ 2, ИПФР-1 424, общий ПРЛ 311	10	360
29	170	СТГ-АГ	ж	45/47	ИПФР-1 496, общий ПРЛ 327	11	308
30	171	СТГ-АГ	ж	46/54	СТГ 5, ИПФР-1 583	15	1072,5

Продолжение таблицы А.1

Пациент с АГ без семейного анамнеза	Рост, см/	Тип опухоли	Пол	Возраст на момент дебюта заболевания/исследования	Гормональные показатели (СТГ, нг/мл (0,02-1,23), ИПФР-1,	Максимальный размер	Объем опухоли, мм ³
31	167	ПРЛ-АГ	ж	25/27	общий ПРЛ 2214, биоактивный ПРЛ 2000, ТТГ 2, кортизол 140,9	16	1320
32	159	ПРЛ-АГ	ж	50/57	общий ПРЛ 1549	5	40
33	160	НАГ	м	40/43	СТГ 0,2, общий ПРЛ 138, кортизол 150	25	4725
34	181	СТГ-ПРЛ-АГ	м	34/37	ИПФР-1 360, общий ПРЛ 839, ТТГ 0,9, кортизол 443	15	1072,5
35	168	СТГ-АГ	м	30/32	СТГ 12, ИПФР-1 389, общий ПРЛ 492	14	840
36	168	СТГ-АГ	м	35/36	СТГ 17, ИПФР-1 1500	11	396

Приложение Б
(справочное)
Изолированные семейные аденомы гипофиза

ИЗОЛИРОВАННЫЕ СЕМЕЙНЫЕ АДЕНОМЫ ГИПОФИЗА
(Familial isolated pituitary adenomas, FIPA)
ИНФОРМАЦИОННОЕ МЕТОДИЧЕСКОЕ ПОСОБИЕ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ
О ЗАБОЛЕВАНИИ И ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ

СОДЕРЖАНИЕ

1. Что такое гипофиз?
2. Что такое изолированные семейные аденомы гипофиза (Familial isolated pituitary adenomas, FIPA)?
3. Как диагностировать FIPA?
4. Семьи с FIPA.
5. Молекулярно-генетическое тестирование.
6. Типы гормональной секреции аденом гипофиза.
7. Диагностика аденом гипофиза.
8. Лечение аденом гипофиза.
9. Вопросы для сбора семейного анамнеза аденом гипофиза

1. ЧТО ТАКОЕ ГИПОФИЗ?

Основная информация о гипофизе:

- один из центральных органов эндокринной и нервной систем;
- тесно связан и взаимодействует с гипоталамусом;
- расположен в турецком седле;
- вырабатывает гормоны, влияющие на рост, обмен веществ, репродуктивную функцию и другое.

Опухоли данной области представляют собой объёмные образования турецкого седла, происходящие из железистой ткани передней доли гипофиза, преимущественно, доброкачественные. Последствиями их развития становится избыточный уровень одного или нескольких гормонов гипофиза с формированием соответствующих клинических проявлений, о которых подробнее изложено в разделе 6

Аденомы гипофиза большого размера (гигантские образования гипофиза более 40 мм в диаметре) приводят к сдавлению окружающих структур (компрессионному синдрому) и формированию офтальмологической патологии.

2. ЧТО ТАКОЕ ИЗОЛИРОВАННЫЕ СЕМЕЙНЫЕ АДЕНОМЫ ГИПОФИЗА (Familial isolated pituitary adenomas, FIPA)?

Изолированные семейные аденомы гипофиза (FIPA) – редкая генетическая патология, семьи с которой состоят из двух или более представителей, имеющих опухоли гипофиза с избыточным выделением одинаковых или различных, одного или нескольких гормонов.

3. КАК ДИАГНОСТИРОВАТЬ ИЗОЛИРОВАННЫЕ СЕМЕЙНЫЕ АДЕНОМЫ ГИПОФИЗА (Familial isolated pituitary adenomas, FIPA)?

В рамках обследования на наличие/отсутствие изолированных семейных аденом гипофиза у пациентов и представителей семьи:

- 1) проводится сбор семейного анамнеза аденом гипофиза;
- 2) выявляются/исключаются поражения других эндокринных желёз.

Всем больным с семейным анамнезом опухолей гипофиза, сопутствующей патологией других эндокринных желёз (заболевания щитовидной и околощитовидных, поджелудочной желёз, надпочечников и яичек/яичников), с целью исключения других наследственных синдромов, таких как синдром множественных эндокринных неоплазий 1 типа (МЭН1) и Карни комплекс, проводят лабораторно-инструментальное и молекулярно-генетическое обследование.

4. СЕМЬИ С ИЗОЛИРОВАННЫМИ СЕМЕЙНЫМИ АДЕНОМАМИ ГИПОФИЗА (Familial isolated pituitary adenomas, FIPA)

***AIP*-позитивные семьи**

В 15–20% случаев FIPA-семьи характеризуются мутациями в гене *AIP* (*AIP*-позитивные), возрастной дебют развития аденом гипофиза приходится на период до 30 лет, мужчины и женщины поражаются в равной степени одинаково. Самым распространённым типом гормональной секреции опухолей гипофиза в FIPA-семьях являются образования, вырабатывающие избыточный уровень гормона роста (соматотропиномы), вызывая акромегалию и/или гигантизм, раннее половое созревание (Таблица Б.1). Пациенты с мутациями в гене *AIP* имеют, преимущественно, активный и быстрый рост аденом гипофиза, устойчивость к различным способам лечения, в том числе низкий ответ на медикаментозную терапию, такую как аналоги соматостатина, при лечении соматотропином. Вторые по частоте

встречаемости объёмные образования гипофиза – пролактиномы, выделяющие чрезмерный уровень пролактина. В пределах одной семьи встречаются оба типа гормональной секреции опухолей гипофиза и иногда их смешанный вариант. У некоторых больных с аденомами гипофиза, в частности, с соматотропиномами, отсутствует явная семейная история заболевания, а наследственный анамнез становится показанием для поиска носителей *AIP*-мутации в данных семьях.

***AIP*-негативные семьи**

В 80–85% FIPA-семьи без подтверждённого нарушения в нуклеотидной последовательности известного гена *AIP*, но вызывающие патологические изменения и мутации в другом гене, неизвестном, приводящие к формированию аденом гипофиза (*AIP*-негативные). В таких случаях отмечается более старший возраст дебюта заболевания. Типы гормональной секреции опухолей гипофиза и частота встречаемости в зависимости от пола не отличаются от таковых в *AIP*-позитивных семьях.

Не у всех носителей мутаций в гене *AIP* имеются клинические проявления заболевания и в настоящее время невозможно предсказать, у кого разовьётся данная патология в будущем.

5. МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ

У пациентов в *AIP*-позитивных семьях, все родственники первой линии могут унаследовать данные изменения. Им должно быть предложено медико-генетическое консультирование, ДНК-анализ, оценка характера роста аденомы гипофиза по визуализирующим методам диагностики, таким как магнитно-резонансная/мультиспиральная компьютерная томографии (МРТ/МСКТ) головного мозга, и активности процесса по результатам гормонального обследования. При стабильных лабораторно-инструментальных параметрах «пострадавшим» представителям семьи рекомендовано ежегодное динамическое наблюдение. Самым ранним возрастом дебюта заболевания с формированием опухоли гипофиза считается 5–6 лет, на основании чего скрининг в группах риска предлагается начать с данного периода.

6. ТИПЫ ГОРМОНАЛЬНОЙ СЕКРЕЦИИ АДЕНОМ ГИПОФИЗА

Аденомы гипофиза классифицируются в зависимости от размера образования и/или по типу выделяемых ими гормонов. Микроаденомами являются опухоли гипофиза, составляющие менее 10 мм, а макроаденомами – более 10 мм в диаметре.

Таблица Б.1 – Типы гормональной секреции аденом гипофиза

<i>Тип гормональной секреции аденом гипофиза</i>	<i>Развивающийся эффект</i>
Соматотропиномы	– избыточная выработка гормона роста, соматотропного гормона (СТГ) гипофизом, – чрезмерный рост, более 180–190 см (гигантизм) с дебютом заболевания в детском возрасте и/или акромегалия – во взрослом возрасте, – изменения внешности: укрупнение и выстояние челюсти (прогнатизм), увеличение размеров конечностей (акромегалоидные черты), потливость, головные и суставные боли
Пролактиномы	– избыточная выработка пролактина (ПРЛ) гипофизом, – избыточная выработка других половых гормонов гипофизом, – сниженная выработка половых гормонов яичниками/яичками и/или надпочечниками, – недостаточное функционирование половых желёз у мужчин и женщин (гипогонадизма), – нарушение менструального цикла у женщин, снижение половой функции, уровня тестостерона у мужчин, усталость снижение полового влечения (либидо), бесплодие, выделения из молочных/грудных желёз (галакторея)
Тиреотропиномы	– избыточная выработка тиреотропного гормона (ТТГ) гипофизом, – чрезмерная активность щитовидной железы (тиреотоксикоз), – быстрое и/или нерегулярное сердцебиение, усталость, нарушение сна и стула, потеря веса, раздражительность
Кортикотропиномы	– избыточная выработка адренокортикотропного гормона (АКТГ) гипофизом, – избыточная выработка кортизола надпочечниками (гиперкортицизм, болезнь Иценко – Кушинга), – увеличение веса, покраснение кожных покровов лица и шеи, избыточный рост волос на лице и теле, изменение формы тела и повышение артериального давления (АД)
Гонадотропиномы	– избыточная выработка лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов гипофизом, – избыточная выработка половых гормонов яичниками/яичками и преждевременное половое созревание (гипергонадизм)
Неактивные «немые» аденомы гипофиза	– без избыточной выработки каких-либо гормонов гипофизом
Смешанные аденомы гипофиза	– избыточная выработка каких-либо гормонов гипофизом в различных комбинациях

При гигантском размере опухоли гипофиза (более 40 мм в диаметре) и её активном росте может возникнуть сдавление окружающих структур (компрессионный синдром) и офтальмологическая патология.

7. ДИАГНОСТИКА АДЕНОМ ГИПОФИЗА

Диагностика аденом гипофиза включает в себя оценку:

- клинических проявлений;
- характера роста опухоли по данным визуализирующих методов диагностики (МРТ/МСКТ головного мозга);
- сужения полей зрения по результатам офтальмологического обследования (периметрии);
- гормонального статуса с определением соматотропного гормона (СТГ), инсулиноподобного фактора роста 1 (ИПФР-1, Соматомедина С), пролактина, адренокортикотропного гормона (АКТГ) и кортизола, тиреотропного (ТТГ), лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов гипофиза.

Дополнительные диагностические тесты необходимо проводить в зависимости от конкретных клинических ситуаций.

8. ЛЕЧЕНИЕ АДЕНОМ ГИПОФИЗА

Лечение аденом гипофиза и выбор хирургической и/или консервативной тактик у данных пациентов зависит от типа гормональной секреции, размера объёмного образования и ответа на проводимую терапию. Небольшие в диаметре опухоли гипофиза лечатся, преимущественно, с помощью медикаментозных средств, принятых перорально (таблетировано) или введённых инъекционным способом (уколы), выполняется оперативное вмешательство. Лучевая терапия применяется редко.

Целью всех способов лечения при данной патологии является прекращение роста объёмного образования, уменьшение избыточной выработки гормонов гипофизом и устранение развития клинических симптомов.

9. ВОПРОСЫ ДЛЯ СБОРА СЕМЕЙНОГО АНАМНЕЗА АДЕНОМ ГИПОФИЗА

Имелись ли в Вашей семье родственники с:

- 1) эндокринными заболеваниями, такими как сахарный диабет, патология щитовидной и околощитовидных желёз, надпочечников?
- 2) объёмными образованиями (опухолями, аденомами) различной локализации, в том числе головного мозга (гипофиза) и желудочно-кишечного тракта?
- 3) чрезмерным ростом (гигантизмом) – высокие люди в роду, где женщины выше 180 и мужчины – 190 см?
- 4) изменениями внешности, похожими на Ваши, такими как:
 - укрупнение и/или выстояние челюсти (прогнатизм);
 - укрупнение черт лица (акромегалоидность);
 - увеличение конечностей в размере (акромегалоидность)?
- 5) выраженными головными и/или суставными болями?
- 6) нарушениями менструального цикла, бесплодием, выделениями из молочных желёз (галакторея)?
- 7) сердечно-сосудистыми заболеваниями, такими как неконтролируемая артериальная гипертензия, тахикардия на фоне многокомпонентной (с приёмом более 2-3 препаратов для снижения артериального давления) гипотензивной терапии?
- 8) непропорциональным распределением подкожно-жировой клетчатки (истончённые конечности и увеличенный объём лица и тела), красно-бордовыми растяжками (стрии)?
- 9) резким набором или снижением веса без явных видимых причин?
- 10) камнеобразованием в отделах мочевыделительной системы и/или желчном пузыре (мочекаменная и/или желчекаменная болезни)?
- 11) переломами без внешних травмирующих факторов (низкотравматичные переломы)?