

34. Fink M., Weinhesel A., Niederle B. et al. // Int. J. Cancer. — 1996. — Vol. 69, N 4. — P. 312–316.
35. Finke R. // Exp. clin. Endocrinol. Diabetes. — 1996. — Vol. 104. — P. 92–97.
36. Francia G., Azzolina L., Mantovani T. et al. // Clin. Endocrinol. — 1997. — Vol. 46, N 6. — P. 649–654.
37. Fugazzola L., Pilotti S., Pinchera A. et al. // Cancer Res. — 1995. — Vol. 55. — P. 5617–5620.
38. Fugazzola L., Pierotti M. A., Vigano E. et al. // Oncogene. — 1996. — Vol. 13. — P. 1093–1097.
39. Gagel R. F. // Stem Cells. — 1997. — Vol. 15. — P. 7–13.
40. Gartner R., Veitenhansl M., Aktas J. et al. // Exp. clin. Endocrinol. Diabetes. — 1996. — Suppl. 4. — P. 36–38.
41. Gerasimov G., Bronstein M., Troshina K. et al. // Exp. Mol. Pathol. — 1995. — Vol. 62. — P. 52–62.
42. Gorgoli V., Aninos D., Priftis C. et al. // In Vivo. — 1992. — Vol. 6. — P. 291–296.
43. Greco A., Villa R., Pierotti M. A. // Oncogene. — 1996. — Vol. 13. — P. 2463–2466.
44. Huang C. N., Wu S. L., Chang T. C. et al. // J. Formosan med. Assoc. — 1998. — Vol. 97, N 8. — P. 541–546.
45. Ivan M., Bond J. A., Prat M. et al. // Oncogene. — 1997. — Vol. 14. — P. 2417–2423.
46. Komminoth P., Kunz E. K., Matias Guiu X. et al. // Cancer. — 1995. — Vol. 76, N 3. — P. 479–489.
47. Komminoth P., Roth J., Muletta Feurer S. et al. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1996. — Vol. 81, N 6. — P. 2041–2046.
48. Kotani S., Endo T., Kitagawa M. et al. // Oncogene. — 1995. — Vol. 10, N 4. — P. 663–669.
49. Meier C. A. // Schweiz. med. Wschr. — 1995. — Bd 125. — S. 2367–2378.
50. Namba H., Hara T., Tuzakazi T. et al. // Cancer Res. — 1995. — Vol. 55. — P. 2075–2080.
51. Neumann H. P., Eng C., Mulligan L. M. et al. // J. A. M. A. — 1995. — Vol. 274, N 14. — P. 1149–1151.
52. Pierotti M. A., Bongarzone I., Borello M. G. et al. // Genes Chromosom. Cancer. — 1996. — Vol. 16. — P. 1–14.
53. Pluot M., Faroux M. J., Flament J. B. et al. // Cancer Detect. Prev. — 1996. — Vol. 20. — P. 285–293.
54. Pollina L., Pacini F., Fontanini G. et al. // Brit. J. Cancer. — 1996. — Vol. 73. — P. 139–143.
55. Robinson B. G. // Aust. N. Z. J. Surg. — 1995. — Vol. 65. — P. 77–79.
56. Ross J. S., del Rosario A. D., Sanderson B. et al. // Diagn. Cytopathol. — 1996. — Vol. 14. — P. 287–291.
57. Ruco L. P., Ranalli T., Marzullo A. et al. // J. Pathol. — 1996. — Vol. 180, N 3. — P. 266–270.
58. Santoro M., Griego M., Melilo R. M. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 1995. — Vol. 133. — P. 513–522.
59. Sato K., Miyakawa M., Onoda N. et al. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 82, N 6. — P. 1968–1973.
60. Santler M., Liang H., Nettesheim D. et al. // Science. — 1997. — Vol. 275. — P. 983–986.
61. Shingu K., Fujimori M., Ito K. et al. // Endocr. J. — 1998. — Vol. 45, N 1. — P. 35–43.
62. Shuja A., Murnane M. J. // Int. J. Cancer. — 1996. — Vol. 66, N 4. — P. 420–426.
63. Siegel R. D., Lee S. L. // Endocrinol. Metab. Clin. N. Amer. — 1998. — Vol. 27. — P. 151–168.
64. Soares P., dos Santos N. R., Seruca R. et al. // Eur. J. Cancer. — 1997. — Vol. 32. — P. 293–296.
65. Soares P., Fonseca E., Wynford-Thomas D. et al. // J. Pathol. — 1998. — Vol. 185, N 1. — P. 71–78.
66. Studer H., Dervahl M. // Endocr. Rev. — 1995. — Vol. 16. — P. 411–426.
67. Takahashi M. H. // Crit. Rev. Oncog. — 1995. — Vol. 6. — P. 35–46.
68. Tanimoto C., Hirakawa S., Kawasaki H. et al. // Endocr. J. — 1995. — Vol. 42. — P. 193–201.
69. Trovato M., Villari D., Bartolone L. et al. // Thyroid. — 1998. — Vol. 8, N 2. — P. 125–131.
70. Trusolino L., Serini G., Ceccini G. et al. // J. Cell Biol. — 1998. — Vol. 24. — P. 1145–1156.
71. Uchino S., Noguchi S., Adachi M. et al. // Jap. J. Cancer Res. — 1998. — Vol. 89, N 4. — P. 411–418.
72. Van-der-Laan B. F., Freeman J. L., Asa S. L. // Thyroid. — 1995. — Vol. 5. — P. 67–73.
73. Velculescu V. E., El-Deiry W. S. // Clin. Chem. — 1996. — Vol. 42. — P. 858–868.
74. Viale G., Roncalli M., Grimelius E. et al. // Hum. Pathol. — 1995. — Vol. 26. — P. 945–950.
75. Viglietto G., Chiappetto G. // Oncogene. — 1995. — Vol. 11. — P. 1207–1210.
76. Vigneri R., Pelizzio V., Squatrito S. et al. Elimination of iodine deficiency disorders in Central and Eastern Europe, the Commonwealth of Independent States and the Baltic States, 1997. WHO/EURO/NUT/98.1. — P. 67–72.
77. Wallance H., Clark J. // Acta oncol. — 1995. — Vol. 34. — P. 3–21.
78. Wyllie F. S., Haughton M. F., Blaydes J. P. et al. // Oncogene. — 1995. — Vol. 10. — P. 49–59.
79. Zou M., Shi Y., Farid N. R. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1993. — Vol. 77. — P. 1054–1058.
80. Zou M., Shi Y., Farid N. R., al-Sediary S. T. // Endocrine. — 1998. — Vol. 8, N 1. — P. 61–64.

Поступила 25.03.99

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2000

УДК 616.432-006.55-092(048.8)

О. Ю. Серебрянский, Г. А. Мельниченко, Т. И. Романцова

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ГЕНЕЗЕ ПРОЛАКТИНСЕКРЕТИРУЮЩИХ АДЕНОМ ГИПОФИЗА

Кафедра эндокринологии (зав. — акад. РАМН И. И. Дедов) ММА им. И. М. Сеченова

Рассматривая патогенез пролактинсекретирующих аденом гипофиза, не следует относиться к этой проблеме как к чисто академической, считая, что мутации генов и нарушения генома клеток гипофиза — процесс достаточно редкий. Напротив, практически каждый второй из ныне живущих является носителем того или иного нарушения в геноме клеток гипофиза, приводящего к формированию аденомы в течение жизни. Так, разные авторы на протяжении более полувека подчеркивали, что среди неселективного аутопсийного материала необычайно высока распространенность (до 27–30% и более) аденом гипофиза, которые не имеют клинической манифестации [24]. Материалы аналитических исследований последних лет также показывают хотя и более низкий (11–23%), но все же дос-

таточно значимый уровень обнаружения аденом гипофиза на секции [18, 59]. Оценка прижизненной распространенности асимптоматических аденом гипофиза, проведенная у 100 добровольцев (70 женщин и 30 мужчин) с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) с контрастированием гадолинием, показала, что среди здоровых добровольцев обоего пола они встречаются примерно в 10% случаев (7 женщин и 3 мужчин), варьируя от 3 до 6 мм в диаметре [42]. Аналогичное исследование, выполненное среди здоровых женщин репродуктивного возраста с помощью высокоразрешающей компьютерной томографии — КТ (перекрывающиеся срезы толщиной 1,5 мм), показало такую же частоту встречаемости подобных аномалий гипофиза [85].

По данным эпидемиологических исследований, распространенность клинических случаев аденом гипофиза не превышает 1,6 на 100 000 населения, из них пролактиномы составляют более 50%. Однако клиническая манифестация возникает в 1 из 500—1000 субклинических случаев, которые характеризуются погранично высоким уровнем пролактина (ПРЛ), гетерогенностью гипофиза при МРТ или КТ, нарушением секреции ПРЛ в пробе с инсулиновой гипогликемией [5]. Примером может служить классическое скрининговое исследование К. Miyai и соавт. [68], показавших наличие в группе из 10 550 здоровых мужчин и женщин 5 не диагностированных ранее случаев пролактином.

Пролактинома встречается примерно у 30—40% всех больных с аденомами гипофиза, подвергшихся оперативному лечению, и составляет около 40—50% всех опухолей гипофиза, идентифицированных на аутопсии [18, 65, 66]. Представляет интерес значительное преобладание микропролактином среди женщин в отличие от других аденом гипофиза, в том числе и макропролактином. Частота встречаемости аденом гипофиза среди женщин и мужчин составляет для микропролактином 20:1, для кортикотропином 4:1, для макропролактином 1:1 [88]. В работе С. Ю. Серпуховитина [3] резкое преобладание микропролактином у женщин по сравнению с мужчинами наблюдалось лишь в возрастной группе 20—40 лет, в то время как у лиц моложе 20 соотношение составляло 4:1, а старше 40 лет — 1:1. Кроме того, средний возраст на момент диагностики пролактиномы у мужчин примерно на 10 лет больше, чем у женщин [34]. По данным других авторов, максимальная частота встречаемости пролактином среди женщин приходится на возраст 15—44 года, а среди мужчин — на возраст 45—74 года [9, 74]. В то же время на аутопсии частота встречаемости пролактином не имеет половых различий. По данным Т. Mindermann и соавт. [66], изучавших распределение аденом гипофиза по полу и возрасту на примере 2230 больных, оперированных в госпитале университета Калифорнии, наибольшее различие в частоте выявляемых пролактином среди мужчин и женщин приходится на возраст наибольшей частоты встречаемости этих опухолей; в старости подобные различия сглаживаются. Подобные соотношения частоты встречаемости опухолей у мужчин и женщин ранее связывали со значительной задержкой в постановке диагноза между мужчинами и женщинами в связи с ранней клинической очевидностью симптомов гиперпролактинемии у женщин (нарушения менструального цикла и/или бесплодие) и редкостью обращения за медицинской помощью у мужчин среднего и пожилого возраста в связи со снижением потенции. Е. Delgrange и соавт. [28], ретроспективно проанализировавшие данные о 45 мужчинах и 51 женщине с пролактиномами, пришли к выводу, что преобладание больших аденом и макропролактином среди мужчин обусловлено большей частотой быстрорастущих опухолей, склонных к локальной инвазии и часто резистентных к терапии парлоделом, а не задержкой в постановке диагноза. Так, гигантские опухоли ($n = 8$) были обнаружены в этой выборке больных только среди мужчин. Частота резистентных опухолей составила 30% у мужчин и 5% у женщин ($p < 0,01$). Инвазия наблюдалась в 52 и 27% случаев соответственно ($p < 0,001$). Кроме того, индекс пролифе-

рирующих клеток (по данным иммуноокрашивания с Ki-67) был значительно выше среди мужчин — $2,6 \pm 1,1\%$ от положительных ядрышек по сравнению с $0,4 \pm 0,2\%$ у женщин. Примечательно, что подобное наблюдение было сделано в педиатрической практике: пролактиномы у мальчиков характеризовались большим размером и более высоким уровнем ПРЛ до и после операции [67]. Среди 41 больного с микропролактиномой не было мальчиков. Соотношение пролактином у девочек и мальчиков составило 3,3:1 [52].

Гистологически пролактиномы представляют собой хромофобные, очень редко эозинофильные аденомы с положительной иммуноферментной реакцией на ПРЛ. Электронно-микроскопически в большинстве клеток опухоли выявляются секреторные гранулы ПРЛ. Пролактиномы содержат кальциевые включения — кальцифериты, которые среди других опухолей области турецкого седла встречаются лишь в краниофарингиомах и менингиомах. Пролактиномы лишены истинной капсулы, однако в ряде случаев, при больших размерах эндоселлярной опухоли, окружающая ткань гипофиза в результате длительного сдавления растущей опухолью приобретает вид плотного рентгеноположительного ободка — псевдокапсулы. Наиболее часто пролактиномы локализуются в области латеральных крыльев переднего отдела гипофиза.

Классификация пролактинсекретирующих аденом гипофиза, получившая наибольшее распространение в клинической практике, основана на определении диаметра опухоли по данным латеральной рентгенографии черепа (в настоящее время — КТ или МРТ гипофиза): аденомы менее 10 мм относят к микропролактиномам, более 1 см — к макропролактиномам, последние также подразделяют на интраселлярные и макропролактиномы с супраселлярным ростом. В последней подгруппе особо рассматриваются гигантские макропролактиномы, которые выступают над *jugum sphenoidale* более чем на 20 мм независимо от объема интраселлярной части [69]. Порог разрешения наиболее современных методов диагностики аденом гипофиза — МРТ с гадолиниевым контрастом, КТ 4—5-го поколения — не превышает 4 мм (динамическая МРТ — до 2—3 мм). Это позволяет относить больных со стабильно высоким уровнем ПРЛ более 2—3 тыс. мкЕд/л и гетерогенностью гипофиза при инструментальном обследовании к больным с микропролактиномами [9].

Клинические проявления пролактинсекретирующей аденомы гипофиза зависят от длительности течения заболевания, выраженности гиперпролактинемии и размера опухоли, однако они представляют собой сочетание следующих синдромов — гиперпролактинемического гипогонадизма (ГГ) и объемного процесса в области перекреста зрительных нервов. У женщин макропролактиномы встречаются сравнительно редко, и основными проявлениями являются обусловленные гиперпролактинемией нарушения менструального цикла, варьирующие от гипопитуитарного цикла и олигоопсоменореи до вторичной аменореи. Очень часто у женщин развивается поверхностная диспареуния, хотя данный симптом может быть выявлен только при активном опросе больной. Галакторея достаточно редко бывает основной жалобой пациентки, как правило, "растворяясь" среди жалоб на нарушение менстру-

ального цикла и бесплодие. Галакторея выявляется лишь при целенаправленном обследовании пациентки и варьирует от единичных капель при сильном надавливании до обильной, спонтанной [1].

У мужчин с манифестацией ГГ после завершения пубертата гиперпролактинемия сопровождается снижением либидо и потенции, а также бесплодием; гинекомастия и галакторея встречаются достаточно редко. Жалобы на головную боль предъявляют 50—70% больных. При пальпации можно обнаружить снижение консистенции яичек (однако их объем нормальный — более 12 мл), а в некоторых случаях — феминизацию кожи. Основной генез гиперпролактинемии у мужчин — макроаденомы гипофиза. У детей независимо от пола существование пролактиномы приводит к дефициту гормона роста и задержке полового развития.

Пролактинсекретирующие опухоли малигнизируются исключительно редко, метастазируя в другие отделы ЦНС или за ее пределы, однако локальная инвазия отмечается достаточно часто при макропролактиномах и гигантских опухолях. Описаны случаи прорастания макропролактином в кавернозные синусы и ниже, что приводит к развитию синдрома сдавления лицевого нерва, ограничению подвижности глазного яблока, нарушению функции височной доли. При экстракsellарном росте опухоли сдавление перекреста зрительных нервов приводит к дефекту полей зрения по типу битемпоральной гемианопсии, которая может быть выявлена лишь в условиях незначительной освещенности с помощью теста с булавкой с 8-миллиметровой красной головкой (8 mm red pin dim). Полная битемпоральная гемианопсия встречается редко и проявляется феноменом постфиксационной слепоты — пациент обнаруживает, что он не видит предметов за ручкой, на которой его просят зафиксировать взор при исследовании.

Кроме того, рост аденомы в пределах турецкого седла приводит к сдавлению нормальной ткани гипофиза с развитием изолированного или пангипопитуитаризма. Выпадение тропных функций обычно начинается у взрослых с дефицита гормона роста (ГР), не проявляющегося клинически и обнаруживаемого лишь при проведении инсулинотолерантного теста. К дефициту ГР присоединяется нарушение гонадотропных функций (секреции как лютеинизирующего, так и фолликулостимулирующего гормона), а затем и других тропных гормонов, и в финале развивается вторичный гипотиреоз. Несахарный диабет описывается исключительно редко и, как правило, у больных с краниофарингиомами или герминомами, сочетающимися с повышенным уровнем ПРЛ.

Головная боль при пролактиноме обусловлена раздражением нервных окончаний вследствие растяжения диафрагмы турецкого седла. При отсутствии гидроцефалии (повышения внутричерепного давления) головная боль, несмотря на значительную интенсивность, не сопровождается отеком соска зрительного нерва или тошнотой.

Прежде чем перейти к рассмотрению различных теорий развития пролактинсекретирующих аденом гипофиза, следует оговориться, что в настоящей работе основное внимание уделено лишь патогенезу спорадических пролактином, так как вплоть до 1995 г. в литературе не было упоминания о семейных случаях пролактином вне синдрома множест-

венных эндокринных неоплазий I типа (МЭН I) [15]. Происхождение наследственных пролактином, встречающихся в 30% случаев при синдроме МЭН I, будет рассмотрено кратко в соответствующей части. Необходимо также отличать истинные пролактиномы от инсиденталом гипофиза и других объемных образований в области воронки гипофиза, обнаруживаемых при высокоразрешающем КТ- или МРТ- сканировании у больных с умеренно повышенным уровнем ПРЛ (100—150 нг/мл) [60]. В данном случае гиперпролактинемия обусловлена чисто анатомическими причинами, приводящими к нарушению поступления ингибиторов секреции ПРЛ в аденогипофиз или препятствующими их выработке. Примером таких симптоматических гиперпролактинемий могут быть органические поражения гипоталамуса на фоне диссеминации системных заболеваний (например, при гранулематозе Вегенера). К ним следует относить и гиперпролактинемию при лимфоцитарных гипофизитах, а возможно, и при синдроме пустого турецкого седла (последняя форма ГГ может сосуществовать с микроаденомой гипофиза; в ряде случаев "опустевшее" седло можно рассматривать как вторичное явление по отношению к пролактиноме [77]). В качестве экзотического примера объемного образования в области воронки, вызвавшего повышение уровня ПРЛ, можно привести развитие болезни Кушинга у пациентки, в течение 3 лет страдавшей от гиперпролактинемии, обусловленной макропролактиномой (?) гипофиза, резистентной к проводимой терапии различными агонистами дофамина. Гистологическое и иммунохимическое исследования не выявили пролактотрофов в операционном материале и подтвердили наличие кортикотрофов, что исключило наличие смешанной опухоли [36].

Рассматривая во временном аспекте теории патогенеза опухолей гипофиза и, в частности, пролактином, необходимо остановиться на так называемых "гипоталамической" и "гипофизарной" теориях, отражающих лишь развитие знаний о гиперпролактинемии и объяснявших патогенез отдельных форм заболевания, но не создававших целостной картины возникновения и дальнейшего развития пролактинсекретирующих аденом гипофиза.

Концепция первичного гипоталамического генеза предполагала, что снижение или отсутствие тонического ингибирующего влияния гипоталамуса на секрецию ПРЛ приводит сначала к гиперплазии пролактотрофов, а затем к формированию макропролактином гипофиза, которые со временем трансформируются в макроаденомы [26, 32]. Некоторыми сторонниками гипоталамической концепции также было принято допущение о возможности существования длительно персистирующей гиперплазии (так называемая "идиопатическая" или функциональная форма) или макропролактиномы, не трансформирующихся в последующую стадию заболевания [18]. В качестве комментария следует упомянуть, что клинический опыт, накопленный за период более чем 25-летнего наблюдения за больными ГГ, в том числе и на нашей кафедре, не позволяет постулировать обязательный переход макропролактином в макропролактиномы [1, 2].

Поскольку ключевым этапом в развитии ГГ как самостоятельного заболевания предполагалась дезинтеграция деятельности гипоталамо-гипофизарно-гонадного комплекса, обусловленная наруше-

нием тонического ингибирующего контроля секреции ПРЛ и приводящая к гиперпролактинемии [26], для объяснения генеза нарушения чувствительности лактотрофов к дофамину были предложены 2 гипотезы, лишь отчасти подтвержденные экспериментально — аномалии рецепторов [12] и нарушения кровоснабжения в зоне локализации опухоли с последующим снижением транспорта дофамина [29]. В качестве подтверждения гипоталамической теории служили следующие экспериментальные данные. Добавление соматотлиберина к первичным культурам клеток нормальной ткани гипофиза индуцировало экспрессию *c-fos*-онкогена в соматомаммотрофах [16]. Выраженная гиперплазия гипофиза у молодых и формирование соматомаммотропином у старых животных были показаны у мышей, трансгенных по человеческому гену соматотлиберина, на фоне длительного введения соматотлиберина [7]. Однако до настоящего времени не существует неоспоримых данных, свидетельствующих о существовании подобного феномена у человека.

Косвенным подтверждением гипотезы о недостаточности ингибирующего гипоталамического контроля является особенность гистологического строения пролактином. В нормальной ткани гипофиза пролактотрофы равномерно распределяются по всей передней доле гипофиза, однако аденомы преимущественно расположены в латеральных крыльях гипофиза. Одним из возможных объяснений этого феномена было предположение о том, что пролактинома может развиваться из небольшой группы клеток, отсоединившихся от портальной сети капилляров в результате микрососудистой окклюзии. Клетки, расположенные возле поверхности гипофиза, могли при этом избежать инфаркта за счет неоваскуляризации из капсулярных ветвей гипофизарных артерий. Поскольку бассейн гипофизарных артерий по сравнению с портальной системой содержит значительно более низкий уровень ПРЛ, подобное скопление клеток могло бы подвергнуться гипертрофии, гиперплазии и, возможно, аденоматозной трансформации. Неожиданно, что последние данные в некоторой степени подтверждают эту гипотезу. Факт значительного притока из ветвей системной циркуляции был продемонстрирован J. Jakubowski [51]. S. Atkin и соавт. [9] показали, что 66% микропролактином характеризуется значительным экстрапортальным кровоснабжением; кроме того, в большинстве аденом отмечается значительная неоваскуляризация. Более того, теми же авторами показано увеличение циркуляции в аденомах гипофиза (по данным динамической МРТ с гадолинием) по сравнению с гипофизом здоровых женщин. Прием парлодела снижал кровоснабжение аденом в среднем на 23%. Квинаголид вызывал аналогичные изменения.

Хорошо документированный факт быстрого и значительного уменьшения размеров макропролактином на фоне приема дофаминомиметиков первоначально истолковывался с позиции нормализации нарушенной гипоталамической регуляции, а затем как доказательство аномалии рецепторов к дофамину, однако было показано, что, несмотря на значительное снижение общего числа D2-рецепторов на поверхности клеток пролактином, константа связывания K_a этих рецепторов не

отличается от таковой нормальных пролактотрофов [80].

Альтернативной гипоталамической теорией было предположение о спонтанных мутациях в нейронах, секретирующих дофамин, которые приводят к недостаточной его секреции и как следствие к гиперстимуляции пролактотрофов, что в последующем ведет к возникновению пролактиномы. При этом стресс мог бы потенцировать дефект регуляции пролактотрофов, так как приводит к увеличению секреции опиоидных пептидов, что в результате еще более снижает высвобождение дофамина. Об этом косвенно свидетельствует опыт D. Carter и соавт. на животных [20].

Процессы на уровне гипоталамуса, приводящие к гиперплазии пролактотрофов и формированию аденомы, могут ускоряться под действием эстрогенов [17 β -эстрадиола] [23]. Так, на овариэктомированных крысах было показано, что высокие дозы эстрогенов блокируют механизмы обратной ауторегуляции секреции ПРЛ [76]. Возможно, что подобным феноменом объясняется возникновение ГГ при эстрогенпродуцирующих опухолях, врожденной дисфункции коры надпочечников, печеночной и почечной недостаточности, когда происходит выраженное нарушение синтеза эстрогенов или их метаболизма. Однако на линейных крысах, чувствительных к эстрогенам, было показано, что на фоне введения эстрогенов наблюдается значительное усиление неоваскуляризации аденогипофиза из ветвей системных (негипофизарных) артерий.

На рис. 1 приведена схема, отражающая гипоталамическую концепцию генеза пролактином.

С "гипоталамической" концепцией конкурировала гипотеза первично-гипофизарного происхождения органической патологии, не выявляемой на ранних стадиях обычными методами, но постепенной трансформирующейся в аденому.

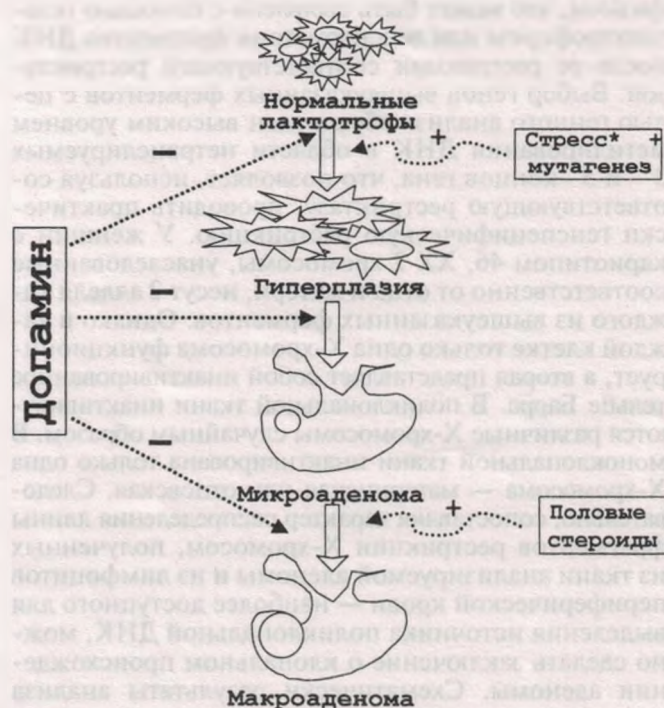


Рис. 1. Концепция гипоталамического генеза пролактином.

* — стресс приводит к увеличению секреции опиоидных пептидов и в результате этого — к уменьшению высвобождения дофамина.

Концепция гипоталамуснезависимого формирования аденом гипофиза в целом соответствует реальной клинической практике: в пользу автономности аденом свидетельствуют наблюдаемая нормализация уровня ПРЛ и восстановление нормальных реакций ПРЛ на введение фармакологических агентов после аденомэктомии у большинства пациентов с небольшими, хорошо отделенными капсулой от нормальной ткани пролактиномами [65]. Косвенно об этом свидетельствует отсутствие гиперплазии ткани гипофиза, окружающей пролактиному, наблюдаемое как при удалении опухоли, так и при ее рецидиве.

По современным представлениям, подавляющее большинство аденом гипофиза является образованиями моноклональной природы и возникает в результате генных нарушений в примордиальной стволовой клетке в период ее дифференцировки. В дальнейшем происходит опухолевая трансформация клетки с последующей клональной экспансией, которая приводит к образованию инструментально диагностируемой аденомы [44—46, 83].

Данное положение справедливо для большинства изученных аденом гипофиза. Так, в работе J. Alexander и соавт. [4] все изученные образцы аденом гипофиза — 3 соматотропиномы, 4 пролактиномы, 7 нефункционирующих аденом, 1 гонадотропинома и 3 из 4 кортикотропином — были моноклональными в отличие от окружающей аденому поликлональной ткани гипофиза, что было доказано с помощью анализа полиморфизма длины фрагмента рестрикции специфических X-сцепленных генов клеток аденом гипофиза. В основе метода лежит анализ фрагментов ДНК двух генов, располагающихся на X-хромосоме и кодирующих такие ферменты, как фосфолипидкиназа и гипоксантилфосфорибозилтрансфераза. Нетранслируемые области этих генов отличаются высоким полиморфизмом, что может быть выявлено с помощью гелеэлектрофореза или денситометрии фрагментов ДНК после ее рестрикции соответствующей рестриктазой. Выбор генов вышеуказанных ферментов с целью генного анализа обусловлен высоким уровнем метилирования ДНК в области нетранслируемых 3'- и 5'-концов гена, что позволяет, используя соответствующую рестриктазу, проводить практически генспецифическую рестрикцию. У женщин с кариотипом 46, XX 2 хромосомы, унаследованные соответственно от отца и матери, несут 2 аллеля каждого из вышеуказанных ферментов. Однако в каждой клетке только одна X-хромосома функционирует, а вторая представляет собой инактивированное тельце Барра. В поликлональной ткани инактивируются различные X-хромосомы случайным образом. В моноклональной ткани инактивирована только одна X-хромосома — материнская или отцовская. Следовательно, сопоставляя характер распределения длины фрагментов рестрикции X-хромосом, полученных из ткани анализируемой аденомы и из лимфоцитов периферической крови — наиболее доступного для выделения источника поликлональной ДНК, можно сделать заключение о клональном происхождении аденомы. Схематически результаты анализа полиморфизма длины фрагментов рестрикции приведены на рис. 2.

В аналогичной работе, проведенной V. Herman и соавт. [44] на образцах ДНК из 10 различных аде-

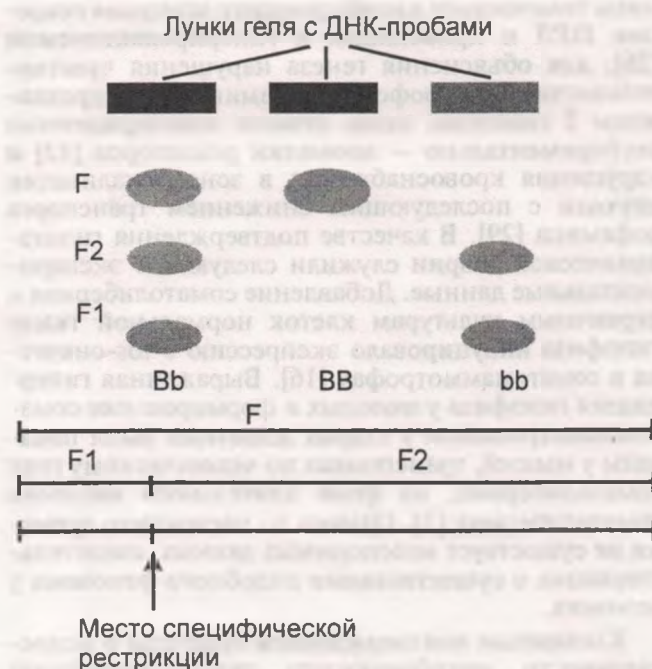


Рис. 2. Схематическое изображение анализа полиморфизма длины фрагментов рестрикции ДНК, полученной с помощью прямой полимеразной цепной реакции с последующим гелеэлектрофорезом, для гипотетического гена F.

Bb — гетерозигота; BB — доминантная гомозигота; bb — рецессивная гетерозигота.

ном гипофиза, также были показаны поликлональность нормальной ткани гипофиза и моноклональный характер аденом. Однако при анализе соотношения распределения фрагментов рестрикции (см. таблицу) обращает на себя внимание значительная величина стандартного отклонения для пролактином, что может быть связано как с "загрязнением" образца аденомы нормальной тканью гипофиза, так и особенностью клеточного состава данных образцов пролактином — например, наличием соматотаммотрофов. Последнее предположение о гетерогенном составе пролактином было подтверждено различием между характером окрашивания гранул ПРЛ при иммуноферментном анализе и выявления мРНК ПРЛ по данным *in situ* гибридизации, данные которой приведены в таблице [65].

О моноклональном происхождении может свидетельствовать также недавно появившееся сообщение о первом в литературе описании семейной пролактиномы вне синдрома МЭН I. М. Berezin и соавт. [15] было проведено комплексное обследование 8 больных с гиперпролактинемией в 4 семьях и 18 родственников первой и второй степени родства (родители, дети, внуки). Пролактинома диагностирована более чем у 1 члена каждой из 4 семей. Подобный феномен, по мнению авторов, может быть связан с наследуемой генетической мутацией, стимулирующей пролиферацию пролактотрофов.

Современные теории патогенеза опухолей гипофиза объединяют существовавшие ранее "гипоталамическую" и "гипофизарную" гипотезы и предлагают двухстадийную модель туморогенеза [31, 32, 65], которая в модифицированном виде приведена на рис. 3: на инициальной стадии происходит спонтанная или индуцированная мутация пролактотрофов, ведущая к формированию клона независимо пролиферирующих клеток; на стадии промоции под



Рис. 3. Стадии туморогенеза аденом гипофиза (по S. Melmed и соавт., 1994; с изменениями).

* — в мировой литературе насчитывается всего 70 случаев достоверного описания карциномы аденогипофиза, из которых пролактокарцинома представлена 16 случаями [61].

действием биологически активных веществ, в том числе рилизинг-гормонов и гипофизарных факторов роста, происходит рост опухоли.

Ниже будут рассмотрены различные факторы, участвующие в патогенезе пролактинсекретирующих опухолей гипофиза. При этом будут разобраны как механизмы возникновения мутаций пролактотрофов, так и влияние различных промотирующих факторов в соответствии с вышеприведенной схемой.

Принципиально возможные варианты нарушения содержания ДНК в аденомах гипофиза включают в себя следующие изменения генома: изменение числа хромосом (кариотипа) по типу полиплоидии и анеуплоидии, нарушения структуры хромосом (хромосомные aberrации), а также изменения структуры гена (генные мутации).

Нарушения кариотипа

Изучение кариотипа с целью выявления нарушений числа хромосом клеток аденом по сравнению с окружающей их нормальной тканью гипофиза было проведено М. Anniko и соавт. [6], которые определяли содержание ДНК в 103 различных аденомах гипофиза, в том числе пролактиномах, полученных после операции и на аутопсии. Не выявлено четкой корреляции между степенью нарушения количества ДНК и скоростью роста опухоли или любым другим морфологическим, лабораторным или клиническим признаком. Каких-либо специфических для пролактином нарушений генома также не выявлено. В ходе аналогичного исследования, проведенного Р. Lundberg и соавт. [62] на

20 образцах пролактином, не отмечено патологических изменений в 14 (70%) случаях; в 2 образцах обнаружена анеуплоидия, а еще в 4 образцах — тетраплоидия.

Хромосомные aberrации

Грубые изменения структуры хромосом описываются относительно редко и преимущественно в клетках пролактином, полученных от больных с синдромом МЭН I. Показано, что ген МЭН I располагается на длинном плече хромосомы 11, ближе к теломере по отношению к гену мышечной гликогенфосфорилазы (PYGK). В настоящее время считается, что дикий вариант гена МЭН I является супрессором туморогенеза, регулируя дифференцировку эндокринного отдела поджелудочной железы, парашитовидной железы и переднего отдела гипофиза. Ген кодирует 610-аминокислотный протеин, который не гомологичен какому бы то ни было белку, изученному ранее [86]. К настоящему времени идентифицировано около 50 различных мутаций гена МЭН I, большинство которых либо являются nonsense-мутациями, либо приводят к сдвигу рамки считывания, что вызывает образование дефектного белка. В МЭН I-семьях патологический ген наследуется по аутосомно-доминантному механизму с 95% пенетрантностью. Однако, несмотря на наличие дефектного гена во всех клетках организма, его действие не проявляется до возникновения соматической мутации в клетках соответствующих эндокринных желез — потери аллеля дикого типа, кодирующего нормальный белок супрессии опухолеобразования, что происходит в результате делеции участка хромосомы в области 11q13 (рис. 4).

Данная схема позволяет объяснить различную частоту и сочетаемость поражений при синдроме МЭН I, а также увеличение вероятности проявления синдрома с возрастом. Эта теория получила название теории "двух ударов" — Knudson's two-hit theory. Первоначально она была предложена для объяснения патогенеза ретинобластомы [55]. Показано, что потеря аллеля в локусе 13 (11q13) об-

Клональный характер функционирующих аденом гипофиза (по V. Nergam и соавт., с изменениями)

Источник ДНК	Соотношение аллельных вариантов	Клональный характер
Нормальная ткань гипофиза	1	Поликлональный
Кортикотропинома	> 30	Моноклональный
Соматотропинома	11,2 ± 5,0	То же
Пролактинома	6,6 ± 4,4	" "

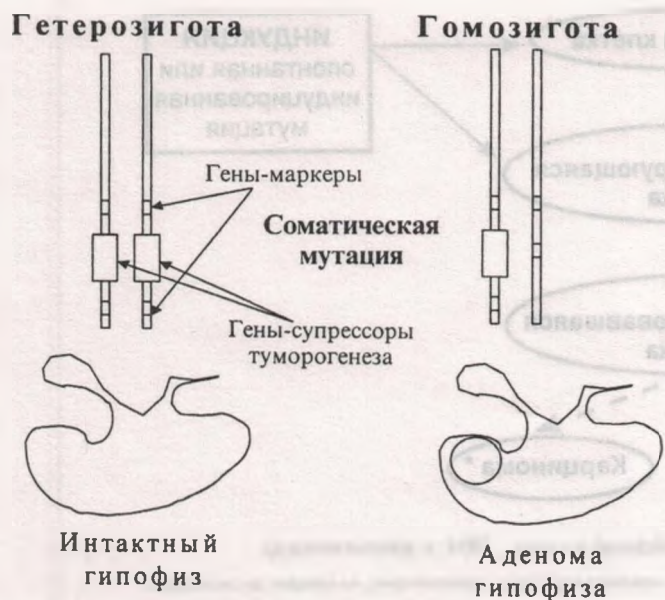


Рис. 4. Потеря аллеля гена-супрессора туморогенеза в период постнатального онтогенеза ведет при наличии наследственного дефекта во втором аллеле к развитию аденомы гипофиза.

наруживается практически в 100% гиперпролактинном при синдроме МЭН I [14]. Отсутствие супрессии туморогенеза приводит к секреции клетками митогена с иммунореактивностью, близкой семейству фактора роста фибробластов и мол. массой 50—55 кД [86]. Клинический пример развития пролактиномы в семье, отягощенной по синдрому МЭН I, приведен в публикации D. Flanagan и соавт. [33]: пролактинома развилась только у 1 из гаплоидентичных монозиготных близнецов, страдающих синдромом МЭН I (у обоих выявлена паратиреома). Манифестация пролактиномы была связана с пубертатом, что проявилось задержкой полового развития; при этом второй близнец развивался нормально.

Делеции подобного рода были также обнаружены в операционном материале 15% больных с соматотропиномами [87] и в 2 из 3 обследованных спорадических случаев пролактином [19]. В других сериях частота делеции 11q13 оценивается как 12—14% [17]. Обнаружение делеции в локусе 11q13 у больных со спорадическими пролактиномами, возможно, обусловлено близким расположением генов, кодирующих синтез hPRL, к локусу 11q13 [38, 44].

В ряде случаев возможно сочетание хромосомной и генной мутации, что наблюдали V. Nergam и соавт. [46] у 1 из 7 пациентов со спорадической пролактиномой (не связанной с МЭН I), в клетках которой произошла потеря гетерозиготности по аллелю 11q13, что было отмечено по потере PYGK, и в которой также отмечалась потеря гетерозиготности по аллелю gas-протоонкогена.

Генные нарушения

Генные мутации, обуславливающие формирование пролактиномы, ведут либо к активации протоонкогенов, либо к инактивации генов-супрессоров опухолевого роста. Имеющиеся к настоящему времени сведения отрывочны и включают в себя данные по отдельным протоонкогенам, которые

были обнаружены ранее в неэндокринных опухолях. В доступной нам литературе содержатся сведения о мутациях, приводящих к активации таких протоонкогенов, как *gsp*, *gas*, *fos*, а также к инактивации генов-супрессоров опухолевого роста, например *p53* [90]. Протоонкогены подразделяются на вирусные и клеточные. Вирусные протоонкогены — участки хромосом клеток эукариот, в том числе и человека, которые комплементарны ДНК вирусов, вызывающих опухолевую трансформацию клеток при инфицировании последних диким штаммом вируса. Так, *gas*-протоонкоген соответствует геному вируса саркомы крыс (*rat sarcoma*), *fos*-протоонкоген — остеосаркомы кошек (*feline osteosarcoma*). В норме вирусные протоонкогены интегрированы в нетранслируемые участки хромосом, однако под действием соматических мутаций, например делеции или транслокации, протоонкоген может оказаться рядом с промотором, что приведет к интенсивной транскрипции данного гена и синтезу вирусных белков. Последние вызывают immortalization (опухолевую трансформацию) клеток-хозяев, при которой клетка приобретает способность к неограниченному клональному росту. Клеточные протоонкогены в большинстве случаев представляют собой гены, кодирующие ядерные факторы регуляции клеточного цикла. Они преимущественно экспрессируются нормальными тканями в период эмбриогенеза и практически не встречаются в антенатальном периоде. Взаимоотношение двух типов протоонкогенов в эволюции может быть описано как селекция в филогенезе вирусов, обладающих способностью к образованию вирионов, содержащих фрагменты генома клетки-хозяина (в данном случае — эмбриональных генов факторов роста и развития).

"Gsp-протоонкогены ответственны за опухолевую трансформацию многих эндокринных желез, в том числе гипофиза с формированием кортикотропиномы [93] и соматотропиномы [63], щитовидной железы с формированием доброкачественных опухолей [82]. Gsp-протоонкогены кодируют ГТФ-связывающие белки — Gs-белки, которые вовлечены в нормальную регуляцию процессов клеточного роста. Мутации, приводящие к инактивации этих генов, вызывают гипоплазию соматотрофов и карликовость у мышей, а также сочетанный дефицит ПРЛ и ГР. Аналогичные эффекты наблюдаются при мутациях фактора транскрипции фактора-1 гормона роста GH (pit-1) [21] и гена CREB-протеина (cAMP response element binding protein — CREB). Последний также относится к фосфопротеинам, участвующим в нормальной регуляции клеточного роста, но не являющегося Gs-белком и связывающего цАМФ при опосредовании митогенных сигналов для соматотрофов [84]".

Gs-белки принимают непосредственное участие в трансмембранном переносе сигнала — процессе, включающем изменение конформационной структуры Gs-белков в ответ на связывание гормона с мембранным рецептором и активацию зависимой от Gs-белков аденилатциклазы. Повышение концентрации сАМФ в цитозоле запускает процессы, активирующие секрецию гормональных гранул [58]. Вследствие возникновения доминантной соматической мутации α -цепи Gs происходит гиперактивация аденилатциклазы, что ведет к резкому повышению базального уровня цАМФ [58]. Активность

аденилатциклазы такова, что *in vitro* она дополнительно не активируется ни холерным токсином, форсколином, ГТФ, фторидом, ни физиологическим стимулятором — соматолиберин [91]. Мутации Gs-белков могут не только изменять секреторную активность, но и влиять на скорость роста клеток. Так, мутация в 227-м или 201-м локусах α -субъединицы Gs, вызывая недостаточность ГТФаза, ведет к активации протоонкогена *gsp* индуцирует пролиферацию пролактотрофов и соматотрофов [35]. Однако аденомы гипофиза, содержащие мутации именно Gs-белков, не отличаются по своим клиническим, биохимическим или радиологическим свойствам от других аденом [83].

Мутации α -субъединицы Gs были идентифицированы и в соматотропиномах, и в кортикотропиномах (5%), и в нефункционирующих аденомах гипофиза (10%) [83]. К. Tordjman и соавт. [89] обнаружили в клетках пролактиномы мутацию ДНК, кодирующей α -цепь Gs, однако другие авторы при изучении активирующих мутаций субъединицы Gs в пролактиномах не выявили каких-либо отклонений [43].

Ras-протоонкоген кодирует небольшие (21 кД) мономерные ГДФ-ГТФ-связывающие белки с ГТФазной активностью. В настоящее время изучено 3 типа *ras*-белков — H-, N-, K-*ras*, которые, подобно *gsp*-протоонкогенам, также относятся к G-белкам. Достоверно их роль во внутриклеточной передаче рецепторного сигнала еще не изучена [11], однако показана их значимость для роста и дифференцировки клеток [56]. Ras-мутации, как полагают, крайне редки для аденом гипофиза и характерны для аденом с необычайно агрессивными свойствами — высокой инвазивностью или озлокачиванием [44]. Некоторые авторы выявили H-*ras*-мутации только во внегипофизарных метастазах карцином гипофиза, но не в первичной опухоли [71]. В работе Н. Karga и соавт. [53] при исследовании аутопсийного материала экспрессия H-*ras*-протоонкогена была обнаружена в 1 из 2 имевшихся пролактином, которая характеризовалась необычайно инвазивными свойствами, а также выраженной клеточной атипией, высоким митотическим индексом, резистентностью к агонистам дофамина и закончилась летальным исходом. При этом экспрессии данного протоонкогена не выявлено в 6 из 6 соматотропином и в 9 из 9 нефункционирующих аденом из серии, исследованной авторами.

Следует предостеречь читателя от типичной ошибки при анализе зарубежной литературы, где можно встретить термины "highly invasive prolactinoma", "metastases of prolactinoma". Эти термины относятся к двум различным типам опухолей: в первом случае речь идет о доброкачественной опухоли с выраженным экстракapsлярным ростом; под вторым термином действительно подразумеваются метастазы пролактокарциномы. В данном контексте необходимо подчеркнуть, что пролактинсекретирующая опухоль гипофиза — практически всегда (в 99,9% случаев) доброкачественное образование. К настоящему времени в мировой литературе насчитывается не более 2 десятков достоверных описаний пролактокарцином, из которых метастазирующие пролактокарциномы представлены лишь 7—10 случаями [37, 73, 75].

Завершая обзор мутаций генов, активирующих клеточную пролиферацию, следует упомянуть, что о единственном случае амплификации *c-fos*-гена

из микропролактиномы сообщают Р. Kelley и соавт. [54]. Продуктом гена *c-fos* является фосфопротеин с мол. массой 55 кД; функция его не изучена, однако показано, что после синтеза он очень быстро перемещается в ядро, где связывается с ДНК.

Мутации, приводящие к инактивации генов-супрессоров опухолевого роста, для пролактином не характерны. Наиболее широко известен опухолевый супрессор p53, который кодирует ядерный белок, необходимый для репарации ДНК и регуляции апоптоза. Изучение гена p53 было предпринято рядом авторов на различных аденомах гипофиза, в том числе и на пролактиномах, однако не было показано мутаций или делеций экзон 5, 6, 7 или 8 (наиболее частотных мест мутации), что позволило авторам предположить, что мутации p53, если и встречаются среди аденом гипофиза, то исключительно редко [15, 44]. Описаны случаи положительного окрашивания на p53 лишь среди метастазов пролактокарцином и (исключительно редко) в первичной опухоли [49].

Только для пролактокарцином и высокоинвазивных кортикотропином описана потеря аллеля Rb-супрессорного гена (*retinoblastoma suppressor gene*), который относится к единственному описанному для опухолей гипофиза активирующему онкогену, не участвующему в цАМФ-каскаде внутриклеточной передачи сигнала [71]. Rb-ген располагается на 13q14 и кодирует фосфопротеин, играющий ключевую роль в регуляции клеточного цикла. Под действием специфической киназы фосфорилированный Rb-протеин инактивируется и диссоциирует от фактора транскрипции (элонгазы) E2F, что позволяет клетке перейти из G1- в S-фазу клеточного цикла. Rb-протеин является мишенью для ряда вирусов, например папилломавируса человека, которые приводят к стойкой инактивации этого фактора. Потеря гетерозиготности по данному гену предрасполагает к отбору более агрессивного фенотипа опухоли в случае ее возникновения.

Факторы, активирующие клеточную пролиферацию

Для осуществления серии последующих делений и возникновения клона аденоматозных клеток необходимо в обязательном порядке участие промоторов клеточного роста, которые бы регулировали рост более агрессивного клона трансформированных клеток.

Среди промоторов опухолевого роста в гипофизе следует отметить прежде всего рилизинг-гормоны, многочисленные ростовые факторы и другие биологически активные вещества, особенно те, которые синтезируются непосредственно в клетках аденогипофиза, и путем аутокринных/паракринных воздействий могут стимулировать не только избыточную продукцию тропных гормонов, но и пролиферативные процессы в клетке. Среди факторов роста, продуцируемых интрагипофизарно, необходимо выделить тиролиберин, синтез которого доказан по продукции ТРГ-мРНК [70], и вазоактивный интестинальный полипептид [27, 48]. Продуцируемые функционирующими клетками гипофиза, помимо тропных, рилизинг-гормоны могут индуцировать экспрессию протоонкогенов и способствовать клеточной пролиферации. Так, рилизинг-фактор ГР индуцирует экспрессию *c-fos*-онкогена в первичной культуре клеток аденомы ги-

гофиза, в то время как *in vivo* обычной реакцией нормальных гипофизарных клеток на ГР-РГ является активация транскрипции [16].

Другим источником растормаживания процессов деления клеток гипофиза могут быть нарушения секреции ингибиторных гипоталамических гормонов, особенно в тех случаях, когда определенная функция гипофиза в норме находится под постоянным тормозящим контролем вышестоящих отделов ЦНС. Как правило, у больных с пролактиномой нарушен циркадианный ритм секреции пролактина, и в большинстве случаев они не отвечают на тиролиберин, вазоактивный интестинальный полипептид, сохраняя при этом некоторую чувствительность к антагонистам дофамина. В то же время уровень центральной дофаминергической стимуляции не только не снижен, но в некоторых случаях даже повышен [31].

Аденоматозные клетки отличаются рядом особенностей — парадоксальной реакцией на неспецифические регуляторные факторы, одновременной секрецией нескольких гормонов, нарушением функционирования аденилатциклазы (избыточная активация или ингибция), которые не могут быть с легкостью расценены как вторичные расстройства по отношению к гипоталамическим структурам [31].

Большинство опухолей гипофиза, включая пролактиномы, секретируют широкий спектр веществ с ростовой активностью, из которых наиболее изучены белки семейства фактора роста фибробластов (fibroblast growth factor — FGF) [92]. К настоящему времени описано 9 протеинов этого семейства, из них наиболее часто выявляемые basic FGF (146 аминокислот), FGF-1 (140 аминокислот), FGF-2 (basic FGF с посттрансляционной модификацией) не имеют сигнального пептида и, следовательно, не секретируются клетками. FGF-4 (206 аминокислот) несет сигнальный пептид, отщепляемый в комплексе Гольджи, и активно секретируется соответствующими клетками [39].

Показано, что FGF-2, в больших количествах обнаруживаемый в первичной культуре клеток аденом гипофиза и в фолликулозвездчатых клетках нормальной ткани гипофиза, способен стимулировать продукцию пролактина нормальными и аденоматозными клетками [8], однако *in vivo* FGF-2 не обладает митогенной активностью по отношению к клеткам аденогипофиза [10]. Ряд наблюдений последних лет показывает, что FGF-2 может играть значительную роль в промотировании развития пролактином у больных с синдромом МЭН I [78], что доказывается как обнаружением этого фактора в сыворотке крови у 40% этих больных, так и исчезновением фактора из кровотока на фоне медикаментозного или хирургического лечения аденомы.

FGF-4 кодируется *hst*-геном (heparin-binding secretory transforming gene — гепаринсвязывающий ген секреторной трансформации) [79]. *Hst*-ген в норме экспрессируется только эмбриональными тканями, однако последовательности мРНК, соответствующие *hst*-протоонкогену, выявляются с помощью полимеразной цепной реакции в целом ряде солидных опухолей человека — гастриноме, меланоме, эмбриональной карциноме [38]. Экспрессия FGF-4 также доказана для полипотентных предшественников соматомаммотрофов. Экспрессия этого фактора выявлена в 1/3 изученных образцов пролактином по сравнению с 5% в других аденомах гипо-

физа — соматотропиномах, кортикотропиномах и полным отсутствием экспрессии фактора в нормальной ткани гипофиза [80].

Показано, что FGF-4 способен стимулировать транскрипцию гена ПРЛ и секрецию ПРЛ в первичных культурах клеток гипофиза крыс. Показано, что этот фактор у крыс вызывает опухолевые соматомаммотрофы с образованием пролактиномы гипофиза [78]. Трансфекция опухолевых клеток гипофиза крыс геном *hst* ведет к значительной *in vivo* агрессивности и инвазивности [79].

FGF-4 также стимулирует ангиогенез, что может регулировать кровоснабжение тканей, секретирующих данный фактор [40].

Возможными факторами активации *hst* могут быть генные мутации и хромосомные aberrации. V. Herman и соавт. [46] не выявили мутаций гена *hst* в пролактиномах. Другим возможным фактором вовлечения гена *hst* в туморогенез могут быть хромосомные aberrации, что делает особенно значимым факт расположения локуса *hst* очень близко по отношению к гену опухолевого супрессора МЭН I [94]. В последних исследованиях показано, что *hst* может быть маркером инвазивности и агрессивных свойств роста клеток [81].

Представляет интерес наблюдение M. Zimering и соавт. [95], показавших что источником FGF-4, уровень которого значительно повышен у больных с МЭН I, являются сами пролактиномы.

Изучение спектра секреции других факторов роста — интерлейкинов (ИЛ) и фактором некроза опухоли клетками первичных культур опухолей гипофиза было предпринято V. Green и соавт. [41]. Показаны экспрессия ИЛ-8 и интенсивное накопление соответствующей мРНК клетками всех 18 изученных аденом гипофиза (из которых 4 пролактиномы), но никакого другого ИЛ или фактора некроза опухоли (α - и β) или трансформирующего ростового фактора (β 1, 2, 3) не найдено. В аналогичном исследовании S. Atkin и соавт. [9], изучавших секрецию более 17 различных факторов роста различными клеточными культурами аденом гипофиза, было выявлено, что только аденоматозные пролактотрофы синтезируют ИЛ-15 и TGF- β 1; только фибробласты, полученные из пролактином, синтезировали в данной серии ИЛ-8, TGF- β 1 и IGF-2 β . Однако введение этих цитокинов в соответствующие культуры клеток не изменяло пролиферативной активности и не давало протективного эффекта в отношении апоптоза, что ставит под сомнение биологическую значимость выявленного феномена.

Трансформирующий фактор α (transforming growth factor α — TGF- α) — полипептид из 50 аминокислот, обладающий митогенными свойствами, которые опосредованы эпидермальным фактором роста. Он синтезируется пролактотрофами и активно секретируется в окружающую среду [57]. Введение TGF- α трансгенным мышам приводит к избыточной гиперплазии пролактотрофов и развитию пролактиномы [64]. Возможно, что TGF- α может играть значительную роль в патогенезе пролактином [80].

Данные о экспрессии генов семейства калликреина противоречивы: показано, например, что мРНК гена glandулярного калликреина (KLK1) экспрессируется эстрогениндуцированными пролактиномами у крыс, а также рядом пролактином у

человека. Другие авторы не обнаружили различий экспрессии *KLK1* аденоматозной тканью и гипофизом, полученным на аутопсии [22].

Рецепторные нарушения

Следует упомянуть, что промоторами аденоматозного роста клеток в гипофизе также могут быть увеличение числа рецепторов к ростовым факторам в трансформированной клетке и утрата процесса десенсибилизации в ответ на повторные воздействия стимуляторных факторов. Показано, что реакция ПРЛ на метоклопрамид, тиролиберин, инсулининдуцированную гипогликемию однотипна как у пациентов с идиопатической гиперпролактинемией, так и у нормопролактинемических доноров. У пациентов с пролактиномой реакция на эти стимулы обычно отсутствует или снижена [47].

Исследование возможных нарушений функционирования рецепторов эстрадиола, дофамина, тиролиберина, соматостатина и эпидермального фактора роста в клетках аденом гипофиза было проведено F. Pellion и соавт. [72]. Показано, что все рецепторы, за исключением рецепторов к эпидермальному фактору роста, экспрессировались нормальной и аденоматозной тканью. Аффинитет всех видов рецепторов к их физиологическому субстрату заметно не различался. Число рецепторов варьировало и зависело от размера опухоли и уровня ПРЛ в плазме крови. Так, в пролактиномах выявлена отрицательная корреляция числа участков связывания дофамина и сывороточного уровня ПРЛ. Общее число рецепторов к дофамину было ниже в опухолевой ткани по сравнению с нормальной. В отличие от дофаминовых наибольшая концентрация рецепторов к тиролиберину отмечалась

у пациентов с самым высоким уровнем ПРЛ; однако введение ТРГ как *in vivo*, так и *in vitro* не приводило к заметным изменениям уровня ПРЛ. Плотность рецепторов к эстрадиолу была наибольшей в опухолях с выраженным, гистологически подтвержденным ростом, в которых были обнаружены митозы, со значительным клеточным полиморфизмом, цитологическими нарушениями, кровоизлияниями в интерстиций.

В настоящее время показано, что в клетках пролактином, резистентных к медикаментозной терапии (8—15%), действительно имеются множественные нарушения реакции на ингибцию дофамином: концентрация D2-рецепторов на клеточной мембране значительно (до 50%) снижена по сравнению с контрольными пролактиномами; более низкий уровень транскрипции мРНК рецепторов ведет к активизации преимущественно альтернативного сплайсинга, что в свою очередь приводит к снижению уровня экспрессии "короткой" изоформы D2-рецепторов. "Длинная" изоформа обладает меньшим сродством к Gi2-ингибиторному протеину G-каскада, что снижает реакцию клетки на стимуляцию физиологическим уровнем дофамина [13].

Детальное изучение последовательностей нуклеотидов ДНК рецепторов к ПРЛ и ТТГ, выполненное E. Fassenda и соавт. [30], не выявило точечных мутаций этих генов в клетках пролактином, тиреотропином или нефункционирующих аденом с положительными окрашиванием на ТТГ или ПРЛ.

Пострецепторная передача сигнала в большинстве пролактином не нарушена: так, тиролиберин повышает концентрацию ионизированного кальция в цитозоле, ВИП цАМФ в культуре как нормальных, так и опухолевых пролактотрофов. Однако извращенная реакция на тиролиберин наблюда-

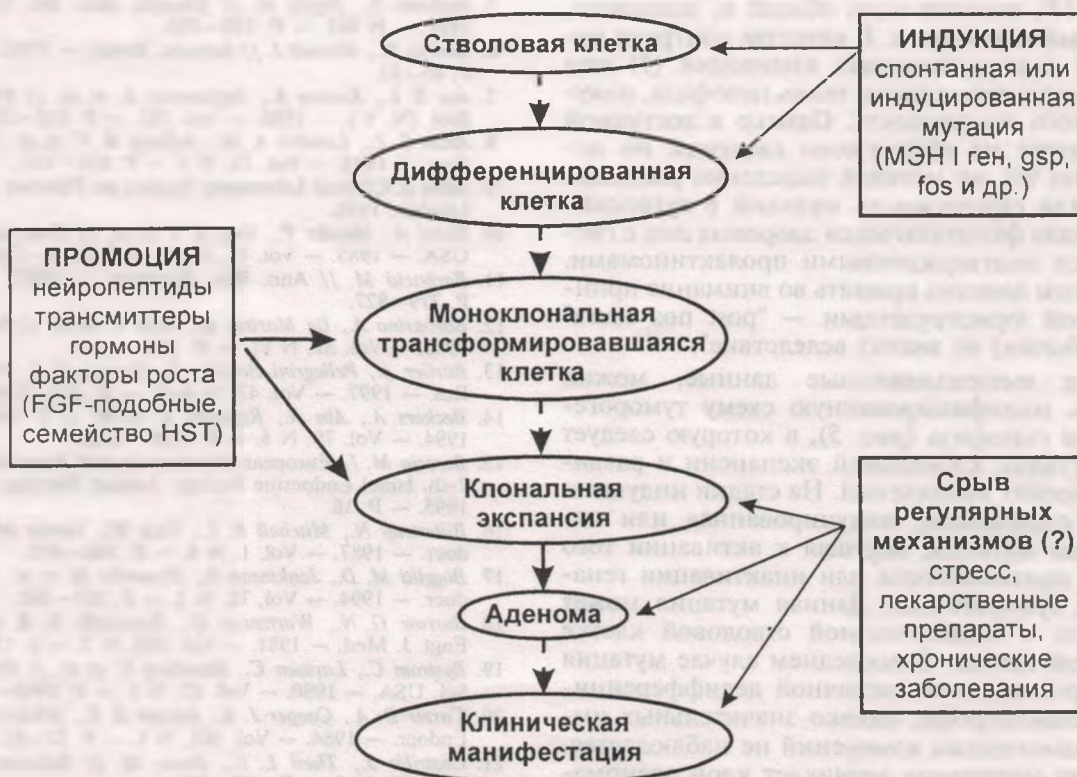


Рис. 5. Развитие пролактинсекретирующей аденомы гипофиза.

ется в культуре клеток пролактином, полученных после повторной операции у 80% больных с рецидивом пролактиномы после успешно проведенной первичной аденомэктомии (в настоящее время — 13—50% от общего числа операций) [31].

Роль третичных мессенджеров практически не изучена. W. Couldwell и соавт. [25] показали, что рост пролактином и других аденом гипофиза регулируется на клеточном уровне с участием протеинкиназы С. Протеинкиназа С — кальцийзависимый белок, контролирующий рост и пролиферативную активность клеток эндокринных желез. Ингибция последней с помощью тамоксифена или стауропорина *in vitro* приводит к торможению роста первичных культур аденоматозных клеток. Точечные мутации протеинкиназы С с одновременным повышением активности этого фермента обнаружены в опухолях гипофиза с инвазивным ростом. Достоверно роль в патогенезе именно пролактином не показана [43].

Таким образом, факторы, участвующие в патогенезе пролактинсекретирующих опухолей гипофиза, включают в себя нарушения структуры хромосом (хромосомные aberrации), наиболее часто выявляемые в локусе 11q13; изменения структуры гена (генные мутации), приводящие к дерепрессии клеточных протоонкогенов — *gsp*, *H-ras*, *c-fos*; экспрессию факторов роста (*FGF-4*, *TGF-α*, *ИЛ-8*) как самими аденоматозными клетками, так и окружающей их тканью гипофиза; уменьшение числа и функциональной активности D_2 -рецепторов или пострецепторный дефект, ведущий к нарушению внутриклеточной передачи сигнала.

С клинической точки зрения в большинстве опубликованных и рассмотренных работ по изучению роли ростовых факторов или отдельных мутаций в тех или иных пролактиномах, обнаруженных у больных ГГ, имеется один общий и, возможно, значительный недостаток. В качестве контроля использовали только здоровых индивидов (?) или гистологически нормальную ткань гипофиза, полученную у того же пациента. Однако в доступной нам литературе не обнаружено сведений по использованию тех же методов выделения ростовых факторов или обнаружения мутаций в аутопсийном материале фенотипически здоровых лиц с гистохимически подтвержденными пролактиномами. В связи с этим полезно принять во внимание принцип римской юриспруденции — "*post nos causa*" "После (события) не значит вследствие".

Обобщая вышеизложенные данные, можно предложить модифицированную схему туморогенеза аденом гипофиза (рис. 5), в которую следует включить стадии клональной экспансии и развития клинических проявлений. На стадии индукции возникает спонтанная, индуцированная или наследственная мутация, ведущая к активации того или иного протоонкогена или инактивации гена-супрессора туморогенеза. Данная мутация может иметь место в полипотентной стволовой клетке или в зрелой клетке. В последнем случае мутация может сопровождаться частичной дедифференцировкой пролактотрофа, однако значительных иммуногистохимических изменений не наблюдается. В результате мутагенеза возникает клон аденоматозных клеток с особыми свойствами. Последующее усиление роста и клональная экспансия аде-

номатозных клеток происходят под влиянием гипоталамических гормонов, паракринных ростовых факторов, нарушения баланса между регуляторными влияниями и др.

Клиническая манифестация может быть обусловлена как особо агрессивными свойствами клон-а аденоматозных клеток (высокоинвазивные пролактиномы) или значительной секреторной активностью, так и постепенным срывом регуляторных механизмов, контролирующих клональную экспансию, в результате стресса [50], длительного приема определенных лекарственных препаратов, а также изменением гормонального фона при хронических системных заболеваниях и др. [1].

В будущем, на наш взгляд, перспективно проведение более масштабных исследований с привлечением в качестве контроля аутопсийного материала — аденом гипофиза с положительным иммунохимическим окрашиванием на ПРЛ, но не сопровождающихся развитием клинической картины заболевания. Параллельно необходимо исследовать фракционный состав иммунореактивного ПРЛ, определяемого у больных и в аутопсийных сериях. Уровень ПРЛ желателно определять унифицированным методом — *KIA*, *IRMA*, *IFMA* или *ACS 180*.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мельниченко Г. А. Гиперпролактинемический гипогонадизм (классификация, клиника, лечение): Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1990.
2. Сабаташвили М. А. Клиника, диагностика и лечение синдрома первичной гиперпролактинемии: Дис. ... д-ра мед. наук. — Тбилиси, 1985.
3. Серпуховитин С. Ю. Гормонально-активные микроаденомы гипофиза (патогенез, клиника, диагностика, лечение): Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1995.
4. Alexander J. M., Biller B. M. K., Bikkal H. et al. // J. clin. Invest. — 1990. — Vol. 86. — P. 336—340.
5. Ambrosi B., Faglia G. // Excerpta med. Int. Congr. Ser. — 1991. — N 961. — P. 159—168.
6. Anniko M., Wersall J. // Advanc. Biosci. — 1988. — Vol. 69. — P. 45—52.
7. Asa S. L., Kovacs K., Stefaneanu L. et al. // Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.). — 1990. — Vol. 193. — P. 232—235.
8. Atkin S. L., Landolt A. M., Jefferey R. V. et al. // J. clin. Endocr. — 1993. — Vol. 73, N 3. — P. 831—837.
9. Atkin S. Clinical Laboratory Studies on Pituitary Adenomas. — London, 1998.
10. Baird A., Morder P., Ying S. Y. et al. // Proc. nat. Acad. Sci. USA. — 1985. — Vol. 82, N 16. — P. 5545—5549.
11. Barbacid M. // Ann. Rev. Biochem. — 1987. — Vol. 56. — P. 779—827.
12. Barbarino A., De Marinis L., Anile C. et al. // Metabolism. — 1982. — Vol. 31, N 11. — P. 110.
13. Barlier A., Pellegrini-Bouiller I., Caccavelli L. et al. // Horm. Res. — 1997. — Vol. 47, N 4—6. — P. 227—234.
14. Beckers A., Abs R., Reyniers E. et al. // J. clin. Endocr. — 1994. — Vol. 79, N 5. — P. 1498—1502.
15. Berezin M. // European Neuroendocrine Association. Meeting, 7-th. Israel Endocrine Society. Annual Meeting. — Jerusalem, 1995. — P. 16.
16. Billestrup N., Mitchell R. L., Vale W., Verma M. // Mol. Endocr. — 1987. — Vol. 1, N 4. — P. 300—305.
17. Boggild M. D., Jenkinson S., Pistorello M. et al. // J. clin. Endocr. — 1994. — Vol. 78, N 2. — P. 387—392.
18. Burrow G. N., Wortzman G., Rewcastle N. B. et al. // New Engl. J. Med. — 1981. — Vol. 304, N 3. — P. 156—158.
19. Bystrom C., Larsson C., Blomberg C. et al. // Proc. nat. Acad. Sci. USA. — 1990. — Vol. 87, N 5. — P. 1968—1972.
20. Carter D. A., Cooper J. S., Inkster S. E., Whitehead S. A. // J. Endocr. — 1984. — Vol. 101, N 1. — P. 57—61.
21. Castrillo J., Theil L. E., Karin M. // Science. — 1991. — Vol. 253, N 6. — P. 197—199.
22. Clements J. A., Mukhtar A., Verity K. et al. // Clin. Endocr. (Oxf.). — 1996. — Vol. 46, N 2. — P. 223—231.

23. Corenblum B., Kovacs K., Penz C., Ezrin C. // *Endocr. Res. Commun.* — 1980. — Vol. 7, N 3. — P. 137–144.
24. Costello R. T. // *Amer. J. Path.* — 1936. — Vol. 12. — P. 205–215.
25. Couldwell W. T., Law R. E., Hinton D. R. et al. // *Acta neurochir.* (Wien). — 1996. — Vol. 65. — Suppl. — P. 22–26.
26. Crosignani P. G., Ferrari C., Diccioni C. et al. // *Prolactin and Prolactinomas* / Eds G. Tolis et al. — New York, 1983. — P. 127–136.
27. Davies J. R. E., Hoggard N. // *J. Endocr.* — 1993. — Vol. 136. — P. 3–6.
28. Delgrange E., Trouillas J., Mailler D. et al. // *J. clin. Endocr.* — 1997. — Vol. 82, N 7. — P. 2102–2107.
29. Erroi A., Bassetti M., Spada A., Giannattasio G. // *Neuroendocrinology.* — 1986. — Vol. 43, N 2. — P. 159–162.
30. Faccenda E., Adams E. F., Hoog A. et al. // *Clin. Endocr. (Oxf.)*. — 1996. — Vol. 44, N 3. — P. 341–347.
31. Faglia G., Spada A., Ambrosi B. et al. // *Advanc. Biosci.* — 1988. — Vol. 69. — P. 77–86.
32. Faglia G., Spada A., Ambrosi B. et al. // *Molecular and Clinical Advances in Pituitary Disorders* / Eds S. Melmed et al. — Oxford, 1991. — P. 18.
33. Flanagan D. E., Armitage M., Clein G. P., Thakker R. V. // *Clin. Endocr. (Oxf.)*. — 1996. — Vol. 45, N 1. — P. 117–120.
34. Franks S., Jacobs H. S. // *Clin. Endocr.* — 1983. — Vol. 12, N 3. — P. 641–648.
35. Gheri R. G., Boddi W., Ammannati F. et al. // *J. endocr. Invest.* — 1997. — Vol. 20, N 4. — P. 240–244.
36. Giaddon C., Mercken L., Loeffler J. P. // *European Neuroendocrine Association. Meeting, 7-th. Israel Endocrine Society. Annual Meeting.* — Jerusalem, 1995. — P. 44.
37. Gollard R., Kisty M., Cheney C. et al. // *Cancer.* — 1995. — Vol. 76, N 10. — P. 1814–1820.
38. Gonsky R., Herman V., Melmed S., Fagin J. // *Mol. Endocr.* — 1991. — Vol. 5. — P. 1687–1695.
39. Gospodarowicz D., Neufeld G., Schweigerer L. // *Mol. cell. Endocr.* — 1986. — Vol. 46, N 3. — P. 187–204.
40. Gospodarowicz D., Farrara N., Schweigerer L., Neufeld G. // *Endocr. Rev.* — 1987. — Vol. 8, N 2. — P. 95–114.
41. Green V. L., Atkin S. L., Speirs V. et al. // *Clin. Endocr. (Oxf.)*. — 1996. — Vol. 45, N 2. — P. 179–185.
42. Hall W. A., Luciano M. G., Doppman J. L. et al. // *Ann. intern. Med.* — 1994. — Vol. 120, N 10. — P. 817–820.
43. Harris P. E. // *Metabolism.* — 1996. — Vol. 45, N 8. — P. 120–122.
44. Herman V.K., Fagin J., Gonsky R., Melmed S. // *J. clin. Endocr.* — 1990. — Vol. 76, N 1. — P. 1427–1433.
45. Herman V., Melmed S. // *Endocr. Path.* — 1991. — Vol. 2. — P. 61–63.
46. Herman V., Drazin N. Z., Gonsky R. et al. // *J. clin. Endocr.* — 1993. — Vol. 77, N 1. — P. 5–55.
47. Heshmati H. M., Turpin G., Gaham N. et al. // *Prolactinomas: An Interdisciplinary Approach* / Eds L. M. Auer et al. — Berlin; New York, 1985. — P. 141–146.
48. Hsu D. W., Riskind P. N., Headley-Whyte E. T. // *Amer. J. Path.* — 1989. — Vol. 135, N 2. — P. 329–338.
49. Hurel S. J., Harris P. E., McNicol A. M. et al. // *J. clin. Endocr.* — 1997. — Vol. 82, N 9. — P. 2962–2965.
50. Intebi A. D., Beraldo L., Zukerfeld R. et al. // *International Congress of Endocrinology, 10-th.* — San-Francisco, 1996. — P. 474.
51. Jakubowski J. // *Brit. J. Neurosurg.* — 1995. — Vol. 9, N 3. — P. 331–346.
52. Kane L. A., Leinung M. C., Scheithauer B. W. et al. // *J. clin. Endocr.* — 1994. — Vol. 79, N 4. — P. 1135–1140.
53. Karga H. I., Alexander I. M., Hedley-Whyte E. T. et al. // *Ibid.* — 1992. — Vol. 74, N 4. — P. 914–919.
54. Kelley P., Lee W. H. // *Nature.* — 1987. — Vol. 330. — P. 566–568.
55. Knudson A. J. // *Proc. nat. Acad. Sci. USA.* — 1971. — Vol. 68. — P. 870–873.
56. Konkel D. A. // *Mol. Endocr.* — 1988. — Vol. 2, N 10. — P. 883–885.
57. Korbin M. S., Samsoondar J., Kudlow J. E. // *Endocrinology.* — 1987. — Vol. 121, N 4. — P. 1412–1416.
58. Landis C. A., Mac Sters S. B., Spada A. et al. // *Nature.* — 1989. — Vol. 340. — P. 692–696.
59. Levy A., Lightman S. L. // *Brit. med. J.* — 1994. — Vol. 308. — P. 1087–1091.
60. Liuzzi A., Tassi V., Pirro M. T. et al. // *Metabolism.* — 1996. — Vol. 45, N 8. — Suppl. 1. — P. 80–82.
61. Lubke D., Saeger W. // *Gen. Diagn. Path.* — 1995. — Vol. 141, N 2. — P. 81–92.
62. Lundberg P. O., Muhr C., Grimelius L. et al. // *Prolactinomas: An Interdisciplinary Approach* / Eds L. M. Auer et al. — Berlin; New York, 1985. — P. 27–34.
63. Lyons J., Landis C. A., Harsh G. et al. // *Scienc.* — 1990. — Vol. 249. — P. 655–659.
64. McAndrew J., Paterson A. J., Asa S. L. et al. // *Endocrinology.* — 1995. — Vol. 136, N 10. — P. 4479–4488.
65. Melmed S. // *Endocr. Metab. Clin. N. Amer.* — 1994. — Vol. 23, N 1. — P. 81–92.
66. Mindermann T., Wilson C. B. // *Clin. Endocr. (Oxf.)*. — 1994. — Vol. 41, N 3. — P. 359–364.
67. Mindermann T., Wilson C. B. // *Neurosurgery.* — 1995. — Vol. 36, N 2. — P. 259–268.
68. Miyai K., Ichinara K., Kondo K., Mori S. // *Clin. Endocr. (Oxf.)*. — 1986. — Vol. 25, N 5. — P. 549–554.
69. Mohr G., Hardy J., Comtois R., Beauregard H. // *Canad. J. neurol. Sci.* — 1990. — Vol. 17. — P. 62–66.
70. Pagesy P., Croissandeau G., Le Dafniet M. et al. // *Biochem. biophys. Res. Commun.* — 1992. — Vol. 182, N 1. — P. 182–187.
71. Pei L., Melmed S., Scheithauer B. et al. // *J. clin. Endocr.* — 1994. — Vol. 78, N 4. — P. 882–926.
72. Pellion F., Bression B., Dafniet M. et al. // *Advanc. Biosci.* — 1988. — Vol. 69. — P. 67–76.
73. Pernicone P. J., Scheithauer B. W., Sebo T. J. et al. // *Cancer.* — 1997. — Vol. 79, N 4. — P. 804–812.
74. Ramot Y., Rappoport M. J., Hagag P. et al. // *Gynec. Endocr.* — 1996. — Vol. 10, N 6. — P. 397–400.
75. Saeger W., Bosse U., Pfingst E. et al. // *Pathologie.* — 1995. — Bd 16, N 5. — S. 354–358.
76. Sarkar D. K., Miki N., Xie Qi Wen, Meites J. // *Life Sci.* — 1984. — Vol. 34, N 19. — P. 1819–1823.
77. Sautner D., Saeger W., Ludecke D. K. et al. // *Acta neuropath. (Berl.)*. — 1995. — Vol. 90, N 6. — P. 637–644.
78. Shimon I., Melmed S. // *European Neuroendocrine Association. Meeting, 7-th. Israel Endocrine Society. Annual Meeting.* — Jerusalem, 1995. — P. 15.
79. Shimon I., Huttner A., Said J. et al. // *J. clin. Invest.* — 1996. — Vol. 97, N 1. — P. 187–195.
80. Shimon I., Melmed S. // *J. clin. Endocr.* — 1997. — Vol. 82, N 6. — P. 1675–1681.
81. Shimon I., Hinton D. R., Weiss M. H., Melmed S. // *Clin. Endocr. (Oxf.)*. — 1998. — Vol. 48, N 2. — P. 23–29.
82. Snazer H. G., Davillard J. A., Cillin B. et al. // *Oncogene.* — 1991. — Vol. 6. — P. 77–79.
83. Spada A., Arosio N., Bochicchio D. et al. // *J. clin. Endocr.* — 1990. — Vol. 71. — P. 1421–1426.
84. Struthers R. S., Vale W. W., Arise C. et al. // *Nature.* — 1991. — Vol. 350. — P. 622–624.
85. Swartz J. D., Russell K. B., Basile B. A. et al. // *Radiology.* — 1983. — Vol. 147, N 1. — P. 115–117.
86. Teh Bin Tean, Larsson C. // *CME Bull. Endocr. and Diabetes.* — 1998. — Vol. 1, N 1. — P. 20–23.
87. Thakker R. V., Pook M. A., Wooding C. et al. // *J. clin. Invest.* — 1993. — Vol. 91, N 6. — P. 2815–2821.
88. Thapar K., Kovacs V., Laws E. A. et al. // *Endocrinologist.* — 1993. — Vol. 3, N 3. — P. 39–57.
89. Tordjman K., Stern N., Onaknine G. et al. // *J. clin. Endocr.* — 1993. — Vol. 77, N 3. — P. 765–769.
90. U H. S., Kelley P., Lee W. H. // *Mol. Endocr.* — 1988. — Vol. 2, N 1. — P. 85–89.
91. Vallar L., Spada A., Giannattasio G. // *Nature.* — 1987. — Vol. 330. — P. 566–568.
92. Webster J., Ham J., Bevan J. S. // *J. clin. Endocr.* — 1991. — Vol. 72, N 3. — P. 687–692.
93. Williamson E. A., Harrison D., Ince P. G. et al. // *Endocrinol. Invest.* — 1993. — Vol. 16, Suppl. 1. — P. 8–22.
94. Yoshida M. C., Wada M., Satoh H. et al. // *Proc. nat. Acad. Sci. USA.* — 1988. — Vol. 85. — P. 4861–4864.
95. Zimering M. B., Katsumata N., Sato Y. et al. // *J. clin. Endocr.* — 1993. — Vol. 76, N 5. — P. 1182–1187.