

ИНВАЗИВНЫЙ РОСТ АДЕНОМ ГИПОФИЗА: ЗНАЧЕНИЕ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ



© Д.В. Кутакова*, А.С. Луценко, Е.Г. Пржиялковская, В.Н. Азизян

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии им. И.И. Дедова, Москва, Россия

Аденомы гипофиза (АГ) являются наиболее часто встречаемыми опухолями гипоталамо-гипофизарной области. Клиническая картина АГ зависит как от гормональной активности, так и от особенностей распространения опухоли. Несмотря на то, что аденомы гипофиза в подавляющем большинстве случаев являются доброкачественными, они могут расти инвазивно и механически воздействовать на прилежащие структуры. При инвазивном росте аденом гипофиза радикальное удаление затруднительно и сопряжено с более высоким риском операционных осложнений. Патогенез инвазивности аденом гипофиза полностью не изучен. Инвазия опухолевых клеток зависит как от межклеточных взаимодействий внутри аденомы, так и от связи с компонентами внеклеточного матрикса (ВКМ). К факторам, играющим важную роль в данных процессах, относятся ферменты из семейства матриксных металлопротеиназ (ММП) и тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ (ТИМП). Наибольшее внимание в отношении инвазивности аденом гипофиза уделяется двум представителям ММП — 2 и 9 типов. Интерес к данным молекулам обусловлен их участием в деградации коллагена IV типа, являющегося ключевым компонентом ВКМ гипоталамо-гипофизарной области. В данном обзоре обсуждается общая концепция инвазивности аденом гипофиза, характеристика ММП и исследования, посвященные взаимосвязи данных молекул с инвазией аденом гипофиза.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: инвазивные аденомы гипофиза; матриксные металлопротеиназы (ММП); ММП-2; ММП-9.

MATRIX METALLOPROTEINASES IN PITUITARY ADENOMA INVASIVENESS

© Daria V. Kutakova*, Alexander S. Lutsenko, Elena G. Przhiyalkovskaya, Vilen N. Azizyan

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Pituitary adenomas (PA) are the most common lesions of hypothalamic-pituitary region. Clinical presentations of PA depend on both hormonal activity and tumor growth characteristics. Despite the fact that PA are mostly benign, they can grow invasively and mechanically affect adjacent structures. With invasive growth of PA, radical removal is difficult and associated with a higher risk of surgical complications. Pathogenesis of PA invasiveness is not fully understood. Tumor cell invasion depends on both intercellular interactions within the tumor and interaction with extracellular matrix components (ECM). Major factors that play an important role in these processes include matrix metalloproteinase (MMP) family and tissue inhibitors of matrix metalloproteinases (TIMPs). Two MMPs were mostly studied in PA – types 2 and 9. These molecules are of interest, as they participate in degradation of type IV collagen, which is a key component of the ECM in hypothalamic-pituitary region. This review discusses the general concept of PA invasiveness, the characteristics of MMPs, and research of the relationship between these molecules and PA invasiveness.

KEYWORDS: invasive pituitary adenoma; matrix metalloproteinase (MMP); MMP-2; MMP-9.

ВВЕДЕНИЕ

Опухоли гипофиза встречаются часто, их доля среди всех внутричерепных новообразований составляет около 10–25% [1]. Более 90% опухолей гипофиза являются доброкачественными аденомами [2], по различным эпидемиологическим данным их распространенность составляет около 80–90 на 100 тыс. населения [3]. По размеру аденомы гипофиза (АГ) принято разделять на микроаденомы (<10 мм в диаметре), макроаденомы (≥10 мм в диаметре) и гигантские аденомы (диаметром >60 мм).

Клиническая картина АГ может сильно различаться и зависит как от гормональной активности, так и механического воздействия образования на прилежащие структуры [4]. Несмотря на доброкачественную природу, АГ могут расти инвазивно, вовлекая диафрагму турец-

кого седла, супраселлярную цистерну, хиазму, третий желудочек головного мозга, твердую мозговую оболочку, дно турецкого седла, решетчатый лабиринт, кавернозные синусы и т.д. [5]. Согласно патоморфологическому исследованию 2002 г., из представленных 354 образцов АГ около 45% опухолей имели признаки инвазии в твердую мозговую оболочку [6].

Нейрохирургическое лечение является основным методом лечения АГ, за исключением пролактин-секретирующих. Однако при инвазивном росте образования его радикальное удаление может быть затруднительным в связи с повышенным риском операционных осложнений: гипопитуитаризма, ликвореи, повреждения черепных нервов и внутренних сонных артерий [7].

Патогенез инвазивности аденом гипофиза на сегодняшний день окончательно не исследован.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



Предполагается, что косвенными признаками инвазии являются не только изменение состава внеклеточного матрикса (ВКМ), но и активность его компонентов. ВКМ обеспечивает механическую поддержку клеток и принимает активное участие в регуляции клеточного цикла, подвижности и передачи межклеточных сигналов. В состав ВКМ входят протеогликаны, гликозаминогликаны, структурные белки (коллаген и эластин), белки адгезии (фибронектин и ламинин) и протеолитические ферменты, также называемые матриксными металлопротеазами (ММП) [8]. Наибольшее внимание в отношении инвазивности АГ уделяется двум представителям ММП — 2 и 9 типам, так как они участвуют в метаболизме коллагена IV типа — ключевого компонента ВКМ гипоталамо-гипофизарной области. Кроме того, ММП-2 и ММП-9 потенциально могут использоваться в качестве биомаркеров инвазии, агрессивного роста и точек приложения для лечения аденом гипофиза.

Биомаркеры, связанные с ростом и/или инвазией опухоли, могут помочь определить агрессивность выявленного образования. Что, в свою очередь, позволит клиницистам заблаговременно определять наиболее подходящую тактику лечения и наблюдения. В данном обзоре обсуждается общая концепция инвазивности аденом гипофиза, характеристика ММП и исследования, посвященные взаимосвязи данных молекул с инвазией аденом гипофиза.

МЕТОДЫ ОЦЕНКИ ИНВАЗИВНОСТИ АДЕНОМ ГИПОФИЗА

Лучевой метод

Лучевые методы диагностики являются ключевым этапом обследования пациентов с заболеваниями гипоталамо-гипофизарной области, для того чтобы оценить

размеры и степень распространения объемных образований. Как правило, инвазивность опухоли прямо пропорциональна ее размерам [9]. Согласно литературным данным, доля инвазивных аденом среди всех АГ варьирует от 2–3% [10] до 21% [11, 12]. Не обнаружено четких взаимосвязей между инвазивностью АГ и половозрастными характеристиками. Однако считается, что наибольшим потенциалом инвазивности обладают молчащие кортикотропиномы, реже — опухоли, секретирующие тиреотропный гормон (ТТГ), соматотропный гормон (СТГ), пролактин (ПРЛ), адренокортикотропный гормон (АКТГ), фолликулостимулирующий гормон/лютеинизирующий гормон (ФСГ/ЛГ) и нуль-клеточные аденомы [13].

Самой широко используемой классификацией инвазии АГ является Кносп, определяющая степень инвазии в кавернозный синус относительно трех параллельных линий (медиа́льная, межсонная (средняя) и латеральная), проведенных между супраклиновидным и интракавернозным отделами внутренних сонных артерий (рис. 1а, 1с). Если опухоль распространяется за латеральную линию (Кносп 3) и полностью охватывает кавернозный сегмент внутренней сонной артерии (Кносп 4) — она относится к инвазивным (рис. 1б). При 3А степени опухоль распространяется в верхний латеральный отдел кавернозного синуса, тогда как при 3В опухоль охватывает нижний [15]. При степени 3А аденомы имеют более низкую скорость инвазии в сравнении с 3В и 4 [16]. Данный вывод был сделан на основании хирургической визуализации, при помощи эндоскопического оборудования: возможность интраоперационно исследовать зону медиа́льной стенки кавернозного синуса, находящейся за пещеристым сегментом ВСА, позволяет дифференцировать смещение тканей от инвазии аденомой гипофиза. Так, во многих исследованиях АГ 3А степени создавали «естественный коридор» для распространения ткани

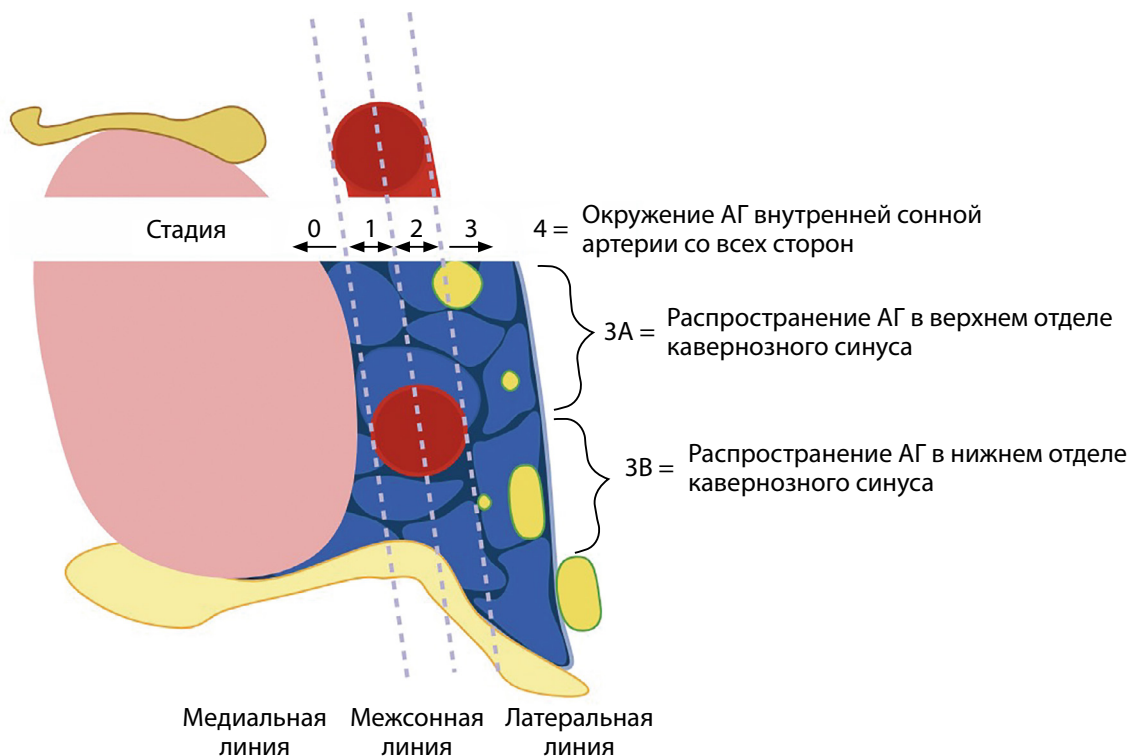


Рисунок 1а. Классификации инвазии аденом гипофиза по Кносп.

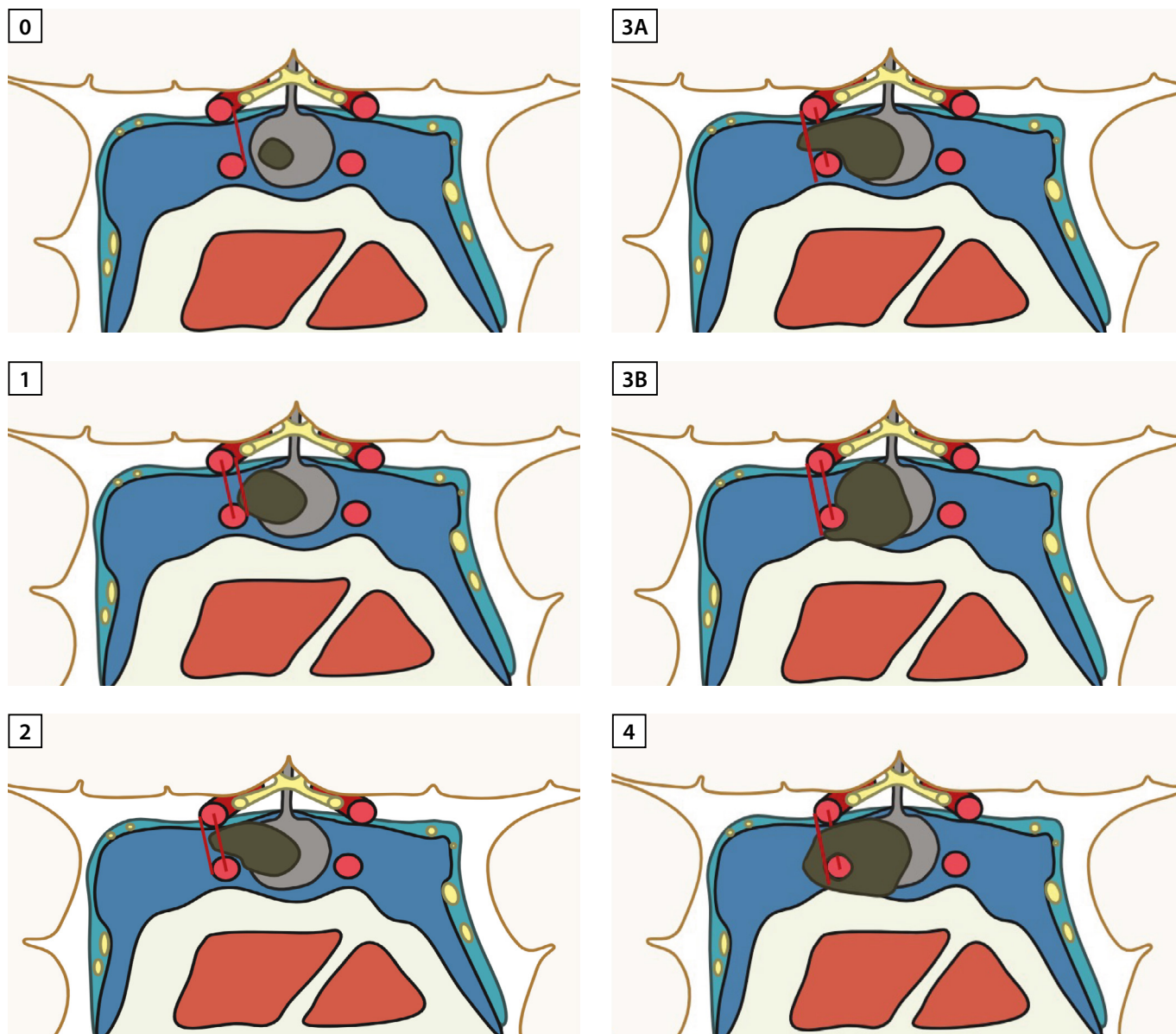


Рисунок 16. Классификации инвазии аденом гипофиза по Knosp [14].

опухоли в кавернозный синус без его прорастания [17]. Следует отметить, что нет однозначных данных, свидетельствующих об отсутствии инфильтративного потенциала аденом со степенью Knosp ≤ 2 [18].

Интраоперационный метод

В 1993 г. Knosp и соавт. [20] выделили четыре отдела кавернозного синуса относительно внутренней сонной артерии: медиальный, латеральный, верхний и нижний. Подтверждение хирургической инвазии было правомочно при сдавлении трех и более венозных отделов или при изолированном поражении латерального отдела. В 2017 г. Fernandez-Miranda и соавт. [21] предложили иное наименование отделов: верхний, задний, нижний и латеральный. A. Trevisi и соавт. [22] разработали четырехквadrантную классификацию, на основе «метода часов», ранее предложенного L. Moreau и соавт. [23, 24], где оценивались межсонные линии, подразделение кавернозной части внутренней сонной артерии на квадранты, и углом между поверхностями сонной артерии и аденомой гипофиза.

При хирургической оценке образований гипофиза на выборке соматотропином Р.В. Плетнев и соавт. определили неблагоприятные интраоперационные характеристики продолженного роста опухоли: багрово-серый цвет солидного компонента, высокая васкуляризация и плотно-эластичная консистенция опухоли [25]. Полученные данные стали доступны благодаря внедрению эндоскопов в трансфеноидальную хирургию [26]: имея панорамный вид анатомической области, нейрохирурги могут напрямую визуализировать медиальную стенку кавернозного синуса и, таким образом, отличать компрессию от инвазии АГ параселлярной области. Кроме того, в опытных руках возможна резекция медиальной стенки и хирургическое удаление мягких аденом в латеральном отделе синуса [17, 27–31]. Однако, несмотря на технологический прогресс, определение микроскопической инвазии по-прежнему остается невозможным. В последних работах подчеркиваются возможные преимущества интраоперационной МРТ [32], которая может с большей точностью определять инвазию АГ.

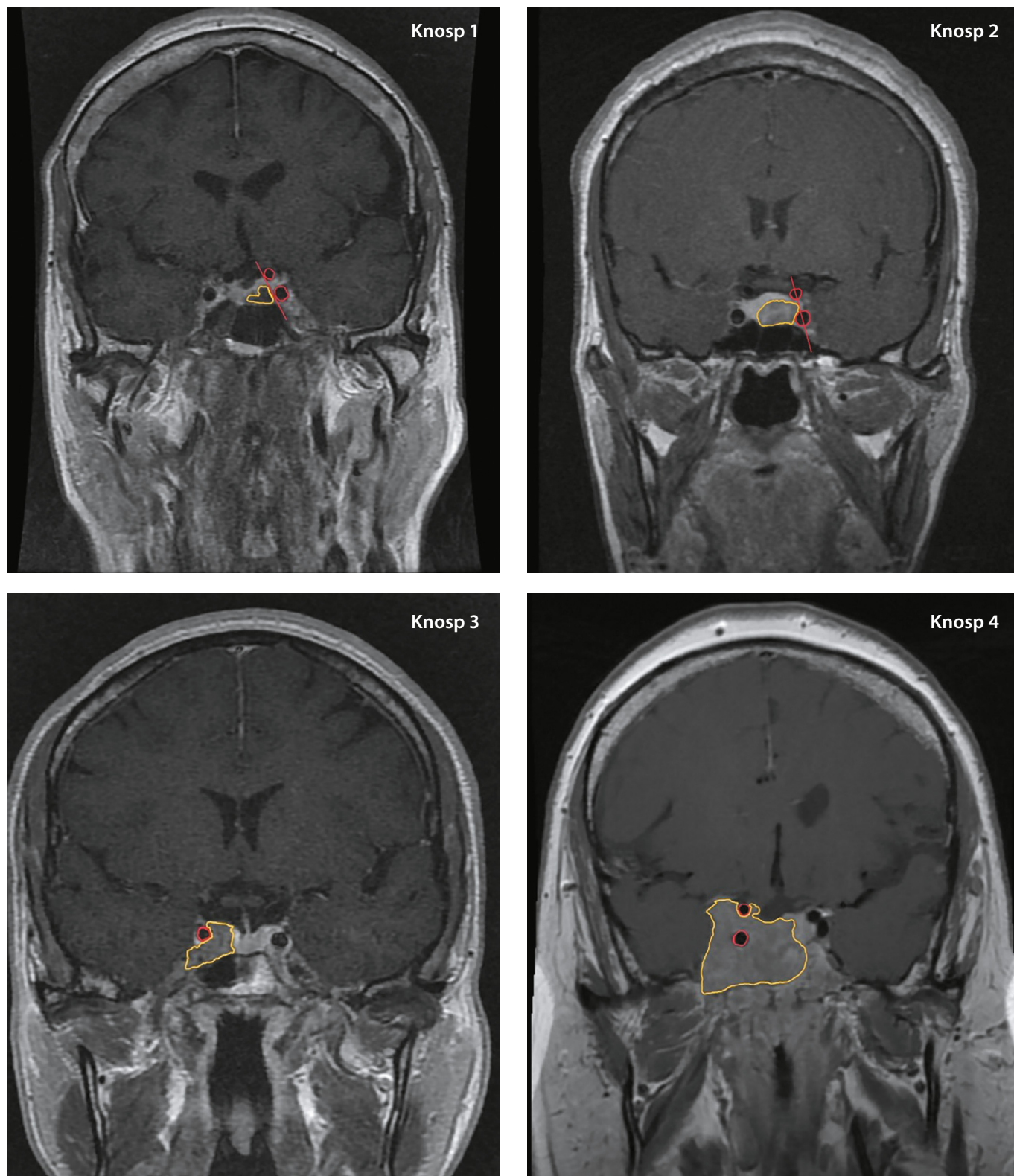


Рисунок 1с. Представление классификации Knosp на клинических примерах.

Гистологический метод

Инвазия твердой мозговой оболочки опухолью гипофиза иногда можно подтвердить гистологически [33, 34]. Как правило, в таких случаях определяется высокий пролиферативный индекс опухоли [35, 36] и большие размеры образований [35, 37, 38]. Однако имеются сведения об инвазивных микроаденомах с низким пролиферативным индексом, это позволяет предположить, что инвазивность может определяться не только размерами образования, но и биологическими свойствами [33].

В 1986 г. Selman и соавт. [35] определили, что гистологическая инвазивность определялась чаще (51 из 60 случаев; 85%), чем хирургическая. Противоположные данные были получены в исследовании B. Scheithauer и соавт., где сообщалось о частоте инвазии в 35% среди 365 аденом [33]. Расхождение между исследованиями отражает сложность определения гистологической инвазии, что связано как с вопросами классификации, так и недостаточным объемом ткани для исследования.

Учитывая ограничения представленных методов, на сегодняшний день существует необходимость поиска предикторов течения и биомаркеров инвазивности АГ.

ПЕРСПЕКТИВЫ ИЗУЧЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ИНВАЗИВНОСТИ АДЕНОМ ГИПОФИЗА

За последние 20 лет классификация опухолей гипофиза по ВОЗ в рамках *Endocrine Tumor classification books* (ENDO) пересматривалась трижды: 2004 г. (3-е издание, ENDO3), 2017 г. (4-е издание, ENDO4) и 2022 г. (5-е издание, ENDO5) (De Lellis et al. 2004, Lloyd et al. 2017). В *Classification of Central Nervous System Tumors (CNS5)* и ENDO5 была введена новая номенклатура опухолей аденогипофиза — гипофизарная нейроэндокринная опухоль (ГипНЭО, Pituitary Neuroendocrine Tumors — PitNET) с определением гистологического подтипа в соответствии с классификацией нейроэндокринных неоплазий других органов. Последняя классификация также выделяет категорию аденом гипофиза «высокого риска», в которую включаются подтипы с агрессивным течением: редкогранулированные соматотропиномы, лактотрофные аденомы у мужчин, аденомы из клеток Крюка, «молчащие» кортикотрофные аденомы и новый подтип — плюригормональные аденомы с положительной экспрессией PIT-1 (ранее назывались «молчащими» аденомами III подтипа). В связи с агрессивностью течения, пациентов с аденомами «высокого риска» необходимо тщательно наблюдать [2].

Также изменения коснулись наименования «карциномы гипофиза», которое было заменено на метастазирующую ГипНЭО. Основой для классификации и определения морфологического варианта ГипНЭО является иммуногистохимическое определение экспрессии факторов транскрипции гипофиза. Вклад митотической активности и маркеров пролиферации в классификации остается неопределенным как в CNS5, так и в ENDO5, поскольку отсутствуют однозначные отрезные значения данных показателей [39].

В некоторых отношениях агрессивные и инвазивные аденомы гипофиза могут отличаться в клиническом течении, при этом иметь одинаковую молекулярную основу с точки зрения злокачественности и инвазивности (рис. 2).

Белки p53 и Ki-67 являются общими биомаркерами агрессивности различных видов опухолей. Однако интерпретация их экспрессии в аденомах гипофиза зачастую затруднительна, в связи с чем существует потребность в поиске более специфичных маркеров агрессивности и инвазии.

Согласно систематическому обзору 2023 г. [40] выделен ряд экспрессируемых биомаркеров, положительно коррелирующих с инвазивностью и рецидивирующим течением АГ. В соответствии с их ролью в патогенезе выделяют следующие группы биомаркеров с различным механизмом действия:

- 1) нечувствительность клеток к сигналам, подавляющим рост: минихромосомный поддерживающий белок 7 (MCM-7 protein);
- 2) ускользание от иммунной системы: циклооксигеназа 2 (COX-2), аргиназа 1 (ARG-1), белок программируемой клеточной смерти 1 (PD-1), лиганд рецептора

- 3) стимуляция опухолевого ангиогенеза: эндотелиальная специфическая молекула 1 (endothelial cell-specific molecule 1 — ESM-1), рецептор фактора роста фибробласта 4 (FGFR4), матричная металлопротеиназа 9 (MMP-9), ген трансформации опухоли гипофиза (PTTG);
- 4) самообеспечение митогенными сигналами: рецептор эпидермального фактора роста (EGFR);
- 5) тканевая инвазия: матриксная металлопротеиназа 9 (MMP-9), фасцин.

Также определены маркеры, экспрессия которых обратно коррелирует с инвазивностью и связана с рецидивирующим течением АГ. Данные маркеры распределены по следующим звеньям патогенеза:

- 1) нечувствительность клеток к сигналам, подавляющим рост: трансформирующий фактор роста β 1, белки Smad;
- 2) стимуляция опухолевого ангиогенеза: тканевой ингибитор металлопротеиназы-1 (ТИМП-1);
- 3) тканевая инвазия: фактор-ингибитор пути Wnt-1;
- 4) прочие: ко-экспрессия глиального фибриллярного кислого белка и цитокератина, а также экспрессия эстрогеновых рецепторов α -36 и α -66.

Лиганд рецептора программируемой клеточной смерти 1 (PD-L1), циклин А, цитотоксический связанный с Т-лимфоцитом белок 4 (CTLA-4), белок S100, рецептор



Рисунок 2. Теоретическое представление патофизиологических особенностей АГ.

Примечание. Инвазивные и агрессивные АГ по биологическим свойствам очень похожи между собой. Как правило, в клинической практике агрессивная АГ с высоким пролиферативным индексом носит инвазивный характер. Однако не всегда распространяющаяся в кавернозный синус АГ, имеющая признаки инвазии с радиологической точки зрения, находит в этом хирургическое или гистологическое подтверждение. С другой стороны, небольших размеров эндоселлярные АГ могут обладать высоким инвазивным потенциалом.

эфрина, галектин-3, молекула адгезии нейронов, протенин тирозин фосфатаза 4A3 и фактор стероидогенный-1 не имели значимой связи с рецидивирующим течением и инвазией АГ.

Таким образом, ММП являются одними из биомаркеров-кандидатов. Они не только расщепляют компоненты ВКМ, как коллаген и ламинин, но также участвуют в индуцированном опухолью ангиогенезе и тесно связаны с персистирующим воспалением, играющим важную роль в возникновении и прогрессировании опухолевых заболеваний с инвазивным потенциалом [41].

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ

Матриксные металлопротеиназы (матриксин) — представители суперсемейства мультидоменных внеклеточных цинк-зависимых эндопептидаз (metzincins), контролирующих обмен белковых компонентов ВКМ, мембранных рецепторов, цитокинов, факторов роста и хемокинов. Они принимают участие в пролиферации, миграции (адгезии/дисперсии), дифференцировке, ангиогенезе и иммунном ответе. ММП секретируются клетками соединительной ткани, в частности, фибробластами, эндотелиоцитами, остеобластами, гладкомышечными клетками кровеносных сосудов, макрофагами, лимфоцитами, цитотрофобластами и нейтрофилами [42–44].

Самое раннее описание ММП датируется 1949 г. [45]. В нем были представлены деполимеризирующие ферменты, которые, как предполагалось, могли способствовать росту опухоли, делая строму соединительной ткани и мелкие кровеносные сосуды более «рыхлыми». Спустя 13 лет, Gross J. и Lapierre C. [45] в 1962 г. выделили коллагеназу, отвечающую за резорбцию хвоста головастика. А уже в 1968 г. впервые была идентифицирована коллагеназа (ныне известная как ММП-1) в коже человека [46]. Так как общая классификация ММП на тот мо-

мент отсутствовала, многие ферменты «открывались» повторно. Во время конференции "Destin Beach Matrix Metalloproteinase" в 1989 г. Harris Ed. Jr. и его коллеги предложили наименование для данного класса ферментов — «матриксные металлопротеиназы» или «матриксин». Впоследствии Международный союз биохимии и молекулярной биологии присвоил семейству предложенное название, а также назначил каждому представителю порядковый номер [47]. К настоящему времени у позвоночных животных описано 28 ММП и, по меньшей мере, 23 из них экспрессируются в тканях человека [8].

СТРОЕНИЕ И БИОСИНТЕЗ ММП

Общая структура ММП представлена несколькими доменами: про-доменом, каталитическим доменом, петлевым доменом и гемопексиновым доменом (рис. 3). В каталитическом домене активный центр представлен тремя гистидиновыми остатками, связанными ионом цинком, который, в свою очередь, через консервативный остаток цистеина координирует работу про-домена (так называемый цистеиновый переключатель). ММП-2 и ММП-9 отличаются от других представителей ММП наличием в активном центре еще трех молекул фибронектина II типа, облегчающие связывание эндопептидаз с коллагеном (Bode et al. 1999). С-терминальный гемопексиновый домен участвует как в распознавании субстрата, так и в его деградации за счет четырехлопастной структуры, разрушающей тройную спираль коллагена. Однако данный домен отсутствует у ММП-7, ММП-23 и ММП-26 [42].

Биосинтез ММП начинается с молекул-предшественников — пре-проММП — от которых во время трансляции отщепляется сигнальный пептид и образуется неактивная форма фермента — проММП или зимоген. Чтобы зимоген активировался, про-домен молекулы протеолитически удаляется при помощи эндопептидаз

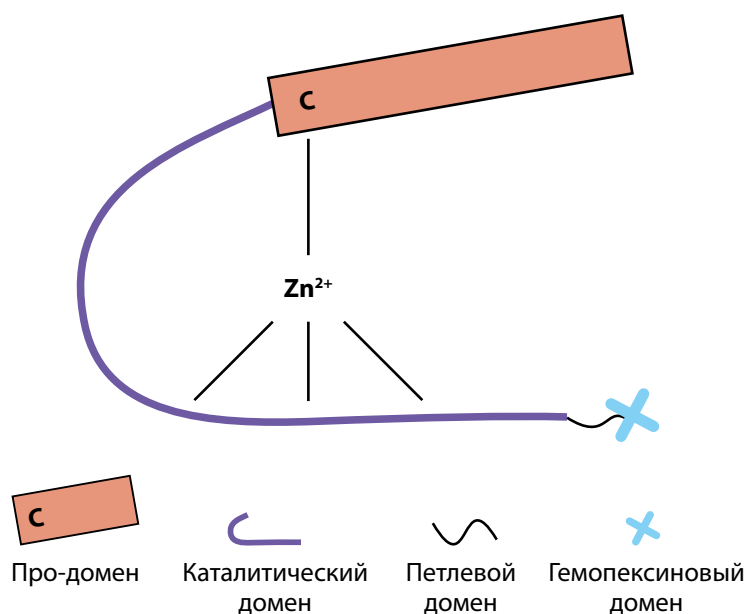


Рисунок 3. Схематическое представление общей структуры ММП.

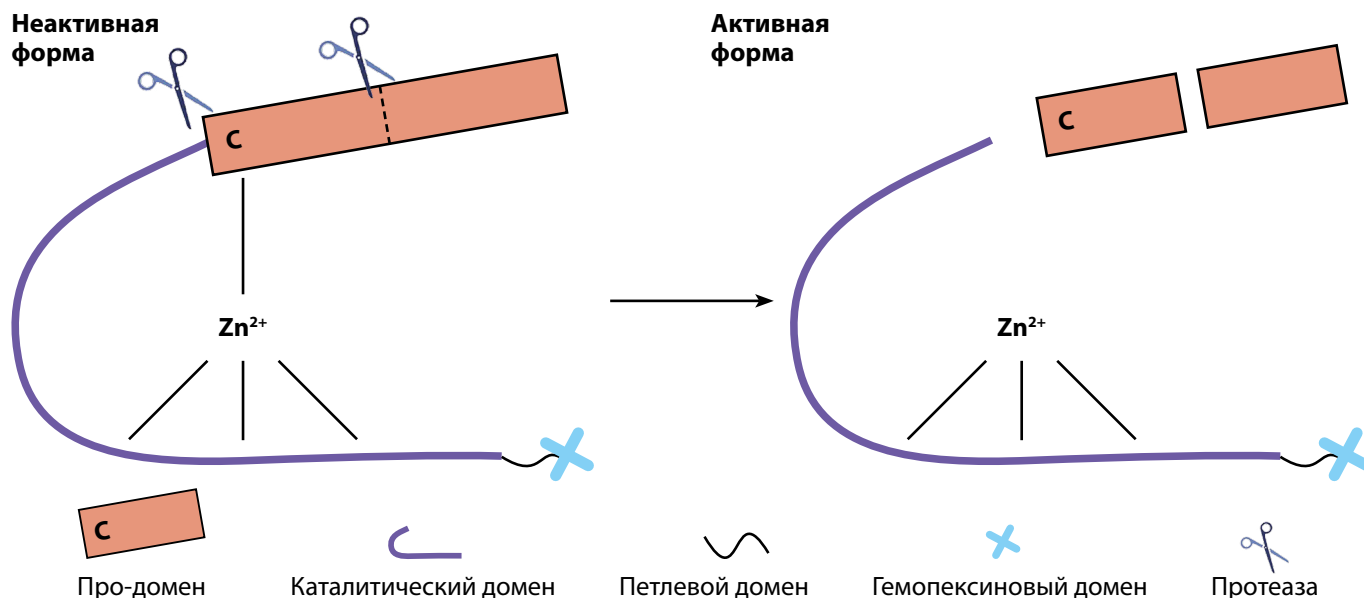


Рисунок 4. Схематическое представление активации ММП.

(других ММП/сериновых протеаз/плазмина/фурина) от каталитического домена. Данная реакция сопровождается дестабилизацией цистеин-цинкового соединения и образованием активных форм ферментов (рис. 4) [42].

Для поддержания динамического ремоделирования и обеспечения стабильности ВКМ действие предшественников и активных форм ММП балансируется специфическими ингибиторами металлопротеиназ — тканевыми ингибиторами металлопротеиназ (ТИМП-1, -2, -3 и -4) и неспецифическими ингибиторами протеиназ — ингибиторами $\alpha 1$ -протеиназы и $\alpha 2$ -макроглобулином [8].

КЛАССИФИКАЦИЯ ММП

ММП имеет несколько классификаций.

- В зависимости от доменной структуры фермента: выделяют восемь групп, три из которых фиксированы на мембране клеток, пять других секретируются во ВКМ [48].
- В зависимости от субстратной специфичности фермента:
 - коллагеназы (ММП-1, -8 и -13);
 - желатиназы (ММП-2 и -9);
 - стромелизины (ММП-3, -10 и -11);
 - группа ММП, состоящая из матрилизина (ММП-7), металлоэластазы (ММП-12), эмализина (ММП-20), эндометазы (ММП-26) и эпилизина (ММП-28).

В данной номенклатуре мембранные ММП (ММП-14, -15, -16, -17, -24 и -25) рассматриваются как отдельный класс.

Среди всех ММП при инвазивных аденомах гипофиза наиболее изучены желатиназы (табл. 1) [42]. Очевидная связь данных ферментов с метастазированием опухолей привела к появлению множества научных работ о роли ММП-2 и -9 в различных злокачественных процессах. Для роста опухоли необходимо развитие новой сосудистой системы. Желатиназы, обеспечивая протеолитическую деградацию ламинина-5 и базальной мембраны сосудов, высвобождают VEGF и открывают путь для миграции эн-

дотелиальных клеток, что в совокупности способствует активному процессу ангиогенеза [49]. Эта гипотеза впервые была подтверждена в исследованиях на мышинных моделях с нокаутированным геном ММП-2 и подавлением прогрессирования опухолевого процесса [50]. В связи с этим ММП считаются одними из важнейших участников роста и метастазирования новообразований, что нашло подтверждение в множестве публикаций, посвященных злокачественным заболеваниям.

РОЛЬ ВНЕКЛЕТОЧНОГО МАТРИКСА И МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ В ИНВАЗИИ АДЕНОМ ГИПОФИЗА

Peker et al. [51] исследовали экспрессию коллагена ВКМ в турецком седле. Они первыми обнаружили различия в экспрессии коллагена между капсулой гипофиза и твердой мозговой оболочкой: обе ткани содержат I и II типы коллагена, в то время как III, IV и V обнаруживаются только в капсуле гипофиза. При этом в исследовании Kawamoto et al., где исследовался ВКМ твердой мозговой оболочки [52], коллаген IV типа определен как основной структурный компонент. Авторы предположили, что желатиназы (ММП-2 и -9 типов) связаны с инвазией опухоли. В исследовании Ceylan et al. [53], в отличие от предыдущих работ, медиальная стенка и капсула гипофиза определялись как отдельные структуры, с высокой экспрессией коллагена IV типа.

Несмотря на противоречия в отношении структуры медиальной стенки кавернозного синуса и экспрессии коллагена, все исследования указывают на то, что коллаген IV типа является ключевым компонентом ВКМ гипоталамо-гипофизарной области. Коллаген данного типа подвергается воздействию желатиназ в процессе инвазии аденом гипофиза. Kawamoto et al. [52, 54] первыми обнаружили, что при иммуногистохимическом исследовании инвазивных аденом определяется высокая экспрессия ММП-9 по сравнению с неинвазивными. Это исследование впервые определило концепцию патогенеза инвазивного роста аденом гипофиза, опосредованного действием ММП (рис. 5).

Таблица 1. Типы желатиназ [42]

ММП	Дополнительное название	Субстрат фермента	Продукция фермента	Вызываемые заболевания	Дополнительная информация
2	Желатиназа А	Коллаген I, III, IV, V и VII типов, желатин, некоторые гликопротеины ВКМ, фибронектин, ламинин, агрекан, эластин, тенасцин, основной белок миелина и витронектин	Клетки: дермальные фибробласты, кератиноциты, эндотелиоциты, хондроциты, остеобласты, лейкоциты, тромбоциты и моноциты.	Стимулирование и подавление воспаления, бронхиальная астма?, фиброз, сердечно-сосудистые заболевания и онкологические заболевания	Экспрессия ММП-2 является конститутивной, ФНО-а и -b стимулируют ее продукцию, а ИНФ-t подавляет.
9	Желатиназа В	Коллаген IV, V и XI типов, цитокины, эластин, агрекан, декорин, ламинин, энтацин, основной белок миелина, казеин, хемокины, ИЛ-8 и ИЛ-1b	Клетки: нейтрофилы, макрофаги, полиморфонуклеарные лейкоциты, остеобласты, эпителиоциты, фибробласты, дендритные клетки, гранулоциты, Т-клетки и кератиноциты.	Сердечно-сосудистые заболевания, воспаление и онкологические заболевания	Выделена вместе с нейтрофилами в 1974 году. ММП-9

Примечание: ВКМ — внеклеточный матрикс; ИЛ-8 — интерлейкин-8; ИЛ-1b — интерлейкин-1b; ММП-2 — матриксная металлопротеиназа-2; ММП-9 — матриксная металлопротеиназа-9; ФНО-а и -b — фактор некроза опухоли-а и -b; ИНФ-t — интерферон-t.

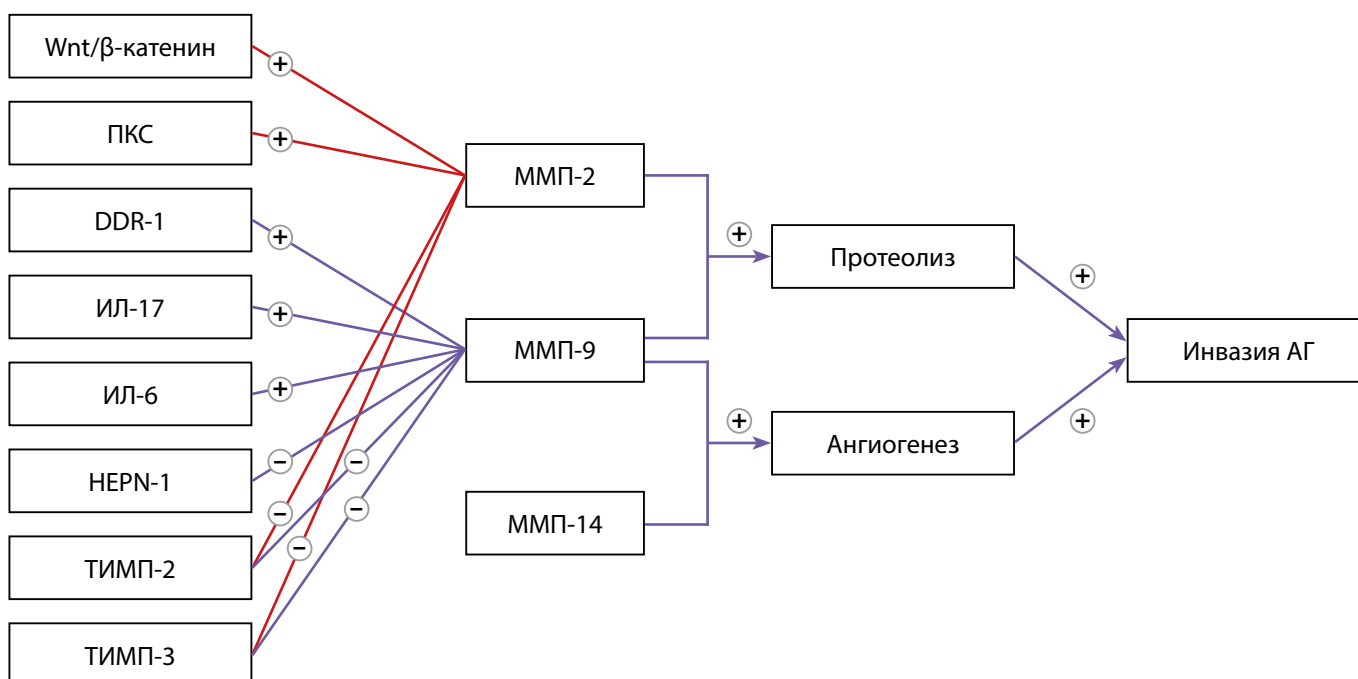


Рисунок 5. Схема регуляции членов семейства ММП при инвазивных аденомах гипофиза [55].

Примечание. Wnt/b-катенин — Wnt/β-catenin signaling pathways; ПКС — протеинкиназа C; DDR-1 — discoidin domain receptor tyrosine kinase-1; ИЛ-17 — интерлейкин-17; ИЛ-6 — интерлейкин-6; HEPN-1 — hepatocellular carcinoma, down-regulated-1; ТИМП-2 — тканевой ингибитор металлопротеиназа-2; ТИМП-3 — тканевой ингибитор металлопротеиназа-3; ММП-2 — матриксная металлопротеиназа-2; ММП-9 — матриксная металлопротеиназа-9; ММП-14 — матриксная металлопротеиназа-14; (+) — стимуляция продукции; (-) — подавление продукции.

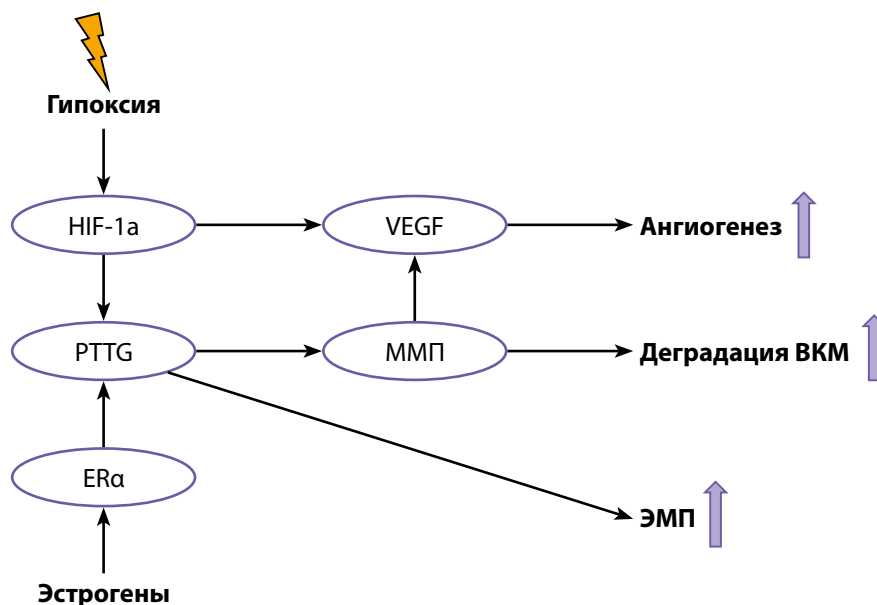


Рисунок 6. Взаимодействие ядерных молекул между собой и их связь с эпителиально-мезенхимальный переходом, ангиогенезом и дегградацией ВКМ.

Примечание. HIF-1α — hypoxia-inducible factor 1-alpha (фактор, индуцируемый гипоксией 1-альфа); PTTG — pituitary tumor transforming gene; ERα — estrogen receptor alpha (рецепторы эстрогена альфа); VEGF — vascular endothelial growth factor (фактор роста эндотелия сосудов); MMP — матриксная металлопротеиназа.

ММП-9 — первый представитель, экспрессия которого была повышена в аденомах с инвазией в кавернозный синус [52]. Корреляция между экспрессией ММП-9 и степенью инвазии аденом гипофиза была подтверждена многими исследователями как на образцах опухолей [5, 7, 56–59], так и на клеточных линиях [60]. Более поздние исследования показали, что экспрессия индуктора внеклеточной матриксной металлопротеиназы (extracellular matrix metalloproteinase inducer, EMMPRIN) [61, 62], ММП-14 [63, 64], ММП-2 [5, 57, 65] коррелировали с инвазивностью. При этом для ТИМП-3 [66, 67] корреляция между экспрессией и инвазивностью была обратной, как и в случае белка RECK (reversion-inducing cysteine-rich protein with Kazal motifs) [68]. Большинство вышеописанных исследований выполнены на образцах пролактином или аденом со смешанной секрецией. А противоречивые результаты в отношении ТИМП-2 указывают на то, что разные типы гормональной продукции могут иметь различные сигнальные пути в отношении инвазии [59, 69, 70].

В обзоре Yang Q. et al. 2019 г. обобщены известные молекулярные основы инвазивности аденом гипофиза. Индуцируемый гипоксией фактор-1α (hypoxia-inducible factors, HIF-1α), ген, трансформирующий опухоль гипофиза (pituitary tumor transforming gene, PTTG), фактор роста фибробластов-2 (fibroblast growth factor, FGF-2), фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF) и ММП (преимущественно ММП-9 и ММП-2) — ключевые молекулы, связанные с распространением аденомы гипофиза в подлежащие структуры. Данные молекулы могут индуцировать клеточную пролиферацию, эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП), дегградацию, ангиогенез и ремоделирование ВКМ. HIF-1α, действие которого может индуцироваться гипоксией или апоплексией аденомы, рассматривается в качестве пускового фактора инвазивной трансфор-

мации. Дальнейший каскад включает усиление ангиогенеза, опосредованного VEGF, индукцию ЭМП под действием PTTG и дегградацию ВКМ за счет ММП. Тем самым создается многокомпонентная интерактивная сеть микроокружения опухоли (рис. 6) [71].

ОПРЕДЕЛЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ И АКТИВНОСТИ ММП В КРОВИ

В настоящее время возможно определять концентрацию и активность ММП при помощи иммуноферментного анализа (ELISA). Циркулирующие ММП активно изучались в различных областях медицины с целью поиска новых биомаркеров. В исследовании Morgia G. et al. приняли участие 40 пациентов с раком предстательной железы (РПЖ), из которых у 20 была диагностирована карцинома, не распространяющаяся за пределы железы, а у других 20 имелись отдаленные метастазы. В контрольную группу вошли 20 пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы и 20 здоровых добровольцев. Выявлено значимое повышение концентрации и активности ММП-2, ММП-9 и ММП-13 в плазме у пациентов с РПЖ, особенно при наличии отдаленных метастазов, по сравнению с контрольной группой. Активность и концентрация ММП значимо снижались после радикального лечения РПЖ. Авторы пришли к выводу, что активность ММП в плазме в сочетании с простатспецифическим антигеном можно использовать для мониторинга терапевтической эффективности у пациентов с распространенной аденокарциномой предстательной железы. Данные других исследований подтверждают эту гипотезу и предполагают, что ММП могут использоваться в качестве маркеров прогрессирования опухолевого процесса [72]. Авторы обращают внимание, что оценку концентрации и активности ММП в плазме всегда следует проводить

после исключения сопутствующих заболеваний — ревматоидного артрита, аневризмы аорты, инфаркта миокарда, заболеваний печени или других новообразований, так как данные состояния повышают концентрацию и активность ММП [73].

Многие исследователи не рекомендуют использовать сыворотку крови для исследования, так как коагуляция значительно влияет на результаты анализа, особенно в случае ММП-2, -9 и -13 [73, 74]. То же самое относится к ТИМП-1, уровни которого в сыворотке были в пять-семь раз выше, чем в плазме, что, вероятно, связано с высвобождением ферментов во время коагуляции [73].

Тем не менее в исследовании Kasurinen A. et al., включавшем 240 пациентов с раком желудка, обнаружено, что сывороточная ММП-14 служила независимым прогностическим фактором у данной группы больных. Выживаемость была ниже среди пациентов с высоким уровнем ММП-14 (особенно среди мужчин, при стадии рТ3-4, наличии отдаленных метастазов). Результаты исследования согласуются с ранее определенной ролью ММП-14 в инвазии опухолевых клеток и метастазировании [75]. Это исследование также предполагает, что высокие уровни ММП-14 в сыворотке крови при раке желудка могут служить маркером прогноза заболевания и указывать на наличие отдаленных метастазов [76].

Guo H. et al. исследовали взаимосвязь инвазии аденом гипофиза и сывороточной концентрации ММП. В группу исследования вошли 58 пациентов с инвазивными АГ и 50 — неинвазивными без уточнения характера гормональной активности. У всех участников исследования были оценены уровни экспрессии ММП-9 и ТИМП-1 как в послеоперационном материале, так и в сыворотке крови, а также проанализирована взаимосвязь показателей ферментов с прогнозом заболевания. Уровни экспрессии ММП-9 и ТИМП-1 в послеоперационном материале измеряли с помощью иммуногистохимического исследования, вестерн-блоттинга и ПЦР с обратной транскрипцией. Значения ММП-9 и ТИМП-1 в сыворотке крови пациентов исследовали посредством ELISA. Уровни сывороточной ММП-9 при инвазивных аденомах гипофиза были значительно выше, чем при неинвазивных. Концентрация ТИМП-1 обратно коррелировала с инвазивностью ($p < 0,05$) (рис. 7). Таким образом, изменения в экс-

прессии и концентрации ММП-9 и ТИМП-1, вероятно, играют важную роль в инвазии аденом гипофиза и могут служить предикторами прогноза заболевания у данной когорты пациентов [77].

Из представленных исследований следует, что ММП являются перспективными маркерами инвазивности аденом гипофиза. Выбор материала для анализа является важным аспектом, как и четкое разделение групп по гормональной активности и сопоставление с клиническими характеристиками, что необходимо при планировании дальнейших исследований в данной области.

ПЕРСПЕКТИВЫ В ТЕРАПИИ

С 1990 до начала 2000-х годов синтетические ингибиторы ММП (ИММП) изучались при различных типах рака. Несмотря на многообещающие доклинические данные, ни одно из испытаний не увенчалось успехом — не было снижения опухолевой нагрузки или улучшения общей выживаемости. Кроме того, ИММП вызывали непредвиденные серьезные побочные эффекты: изнурительный скелетно-мышечный синдром, нарушения функции печени и ЖКТ, гематологические заболевания и др.

В настоящее время стало понятно, что некоторые ММП обладают противоопухолевой активностью, поэтому ИММП широкого спектра действия, используемые в первоначальных исследованиях, могли блокировать онкосупрессорные ММП и приводить к прогрессированию злокачественного новообразования. Также ИММП были испытаны на группах пациентов с диссеминированным заболеванием, тогда как роль ММП доказана на ранних стадиях опухолевого роста. В новых исследованиях изучаются селективные ИММП, что позволит пересмотреть отношение к новому классу препаратов для лечения рака. Предполагается, что новые испытания должны сосредоточиться на ранних стадиях заболевания [78].

В одном исследовании также изучали батимастат — синтетический ингибитор ММП — на крысах линии Fischer 344, с эстроген-индуцированными пролактиномами. Введение препарата способствовало снижению общей массы гипофиза, пролиферации клеток, плотности микрососудов и увеличению апоптотического индекса [79]. При этом III фаза исследования батимастата была

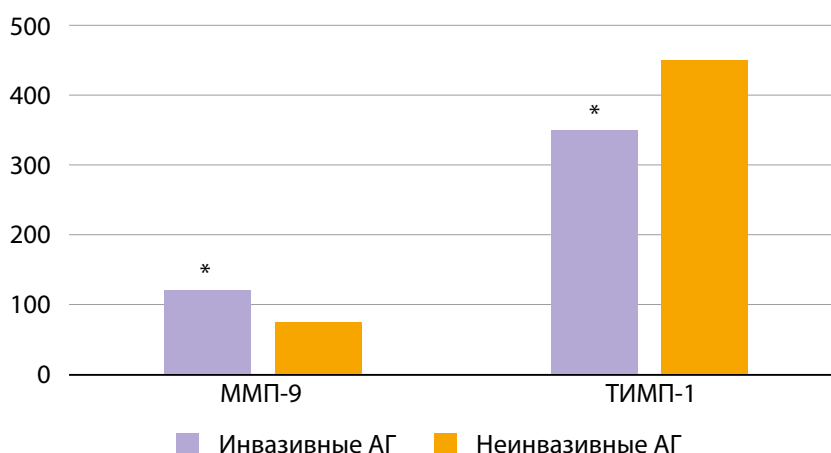


Рисунок 7. Экспрессия сывороточных ММП-9 (матриксная металлопротеиназа-9) и ТИМП-1 (тканевой ингибитор металлопротеиназ-1), нг/мл. Сравнение инвазивных и неинвазивных аденом гипофиза, * $p < 0,05$ [77].

прервана в связи с локальной токсичностью, медленным набором пациентов и появлением нового препарата — Маримастата. Однако исследования III фазы по Маримастату (как и по Таномастату, Приномастату, Ребимастату) также были прекращены досрочно из-за выраженных нежелательных явлений [80].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Инвазивные аденомы гипофиза остаются серьезной проблемой, затрудняющей лечение пациентов, что определяет актуальность исследований в данном направлении и необходимость поиска дополнительных инструментов для ранней верификации более агрессивных аденом гипофиза.

Неоднократно предпринимались попытки определения молекулярных механизмов инвазивного роста АГ, однако представления о его патогенезе до сих пор остаются неоднозначны, что определяется вовлеченностью многих молекулярных звеньев и механизмов. Исследования последних двух десятилетий дают предпосылки для расширения понимания инвазивности АГ. HIF-1 α , PTTG, FGF-2, VEGF и ММП (в основном ММП-9 и ММП-2) определены в качестве основных молекулярных маркеров, отвечающих за инвазию АГ, благодаря их способности прямо или косвенно индуцировать кле-

точную пролиферацию, ЭМП, ангиогенез, деградиацию и ремоделирование ВМК. ММП изучались и продолжают изучаться в различных областях медицины, в том числе и в онкологии. В литературе представлен широкий спектр исследований, подтверждающих высокую экспрессию ММП-2 и -9 типов в тканях инвазивных АГ. Единичные работы по циркулирующим концентрациям данных ферментов и их ингибиторов указывают на то, что область остается неизученной и перспективной, однако в новых исследованиях необходимо учитывать потенциальные проблемы выбора биологического материала и четкой характеристики исследуемых групп для получения точных результатов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

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

Участие авторов. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Landman RE, Horwith M, Peterson RE, Khandji AG, Wardlaw SL. Long-Term Survival with ACTH-Secreting Carcinoma of the Pituitary: A Case Report and Review of the Literature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(7):3084-3089. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.87.7.8667>
- Mete O, Lopes MB. Overview of the 2017 WHO Classification of Pituitary Tumors. *Endocr Pathol.* 2017;28(3):228-243. doi: <https://doi.org/10.1007/s12022-017-9498-z>
- Chatzellis E, Alexandraki KI, Androulakis II, Kaltsas G. Aggressive Pituitary Tumors. *Neuroendocrinology.* 2015;101(2):87-104. doi: <https://doi.org/10.1159/000371806>
- Mooney MA, Simon ED, Little AS. Advancing Treatment of Pituitary Adenomas through Targeted Molecular Therapies: The Acromegaly and Cushing Disease Paradigms. *Front Surg.* 2016;3. doi: <https://doi.org/10.3389/fsurg.2016.00045>
- Liu H-Y, Gu W-J, Wang C-Z, Ji X-J, Mu Y-M. Matrix metalloproteinase-9 and -2 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-2 in invasive pituitary adenomas. *Medicine.* 2016;95(24):e3904. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000003904>
- Meij BP, Lopes M-BS, Ellegala DB, Alden TD, Laws ER. The long-term significance of microscopic dural invasion in 354 patients with pituitary adenomas treated with transsphenoidal surgery. *J Neurosurg.* 2002;96(2):195-208. doi: <https://doi.org/10.3171/jns.2002.96.2.0195>
- Gong J, Zhao Y, Abdel-Fattah R, et al. Matrix metalloproteinase-9, a potential biological marker in invasive pituitary adenomas. *Pituitary.* 2008;11(1):37-48. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-007-0066-2>
- Cui N, Hu M, Khalil RA. Biochemical and Biological Attributes of Matrix Metalloproteinases. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2017;147:1-73. doi: <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2017.02.005>
- Serioli S, Doglietto F, Fiorindi A, et al. Pituitary Adenomas and Invasiveness from Anatomic-Surgical, Radiological, and Histological Perspectives: A Systematic Literature Review. *Cancers (Basel).* 2019;11(12):1936. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers11121936>
- Berry RG, Caplan HJ. An overview of pituitary tumors. *Ann Clin Lab Sci.* 1979;9(2):94-102
- Scheithauer BW, Kovacs KT, Laws ER, Randall R V. Pathology of invasive pituitary tumors with special reference to functional classification. *J Neurosurg.* 1986;65(6):733-744. doi: <https://doi.org/10.3171/jns.1986.65.6.0733>
- Hofstetter CP, Nanaszko MJ, Mubita LL, Tsiouris J, Anand VK, Schwartz TH. Volumetric classification of pituitary macroadenomas predicts outcome and morbidity following endoscopic endonasal transsphenoidal surgery. *Pituitary.* 2012;15(3):450-463. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-011-0350-z>
- Chanson P, Raverot G, Castinetti F, Cortet-Rudelli C, Galland F, Salenave S. Management of clinically non-functioning pituitary adenoma. *Ann Endocrinol (Paris).* 2015;76(3):239-247. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ando.2015.04.002>
- Araujo-Castro M, Acitores Cancela A, Vior C, Pascual-Corrales E, Rodríguez Berrocal V. Radiological Knosp, Revised-Knosp, and Hardy-Wilson Classifications for the Prediction of Surgical Outcomes in the Endoscopic Endonasal Surgery of Pituitary Adenomas: Study of 228 Cases. *Front Oncol.* 2022;11. doi: <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.807040>
- Micko ASG, Wöhrer A, Wolfsberger S, Knosp E. Invasion of the cavernous sinus space in pituitary adenomas: endoscopic verification and its correlation with an MRI-based classification. *J Neurosurg.* 2015;122(4):803-811. doi: <https://doi.org/10.3171/2014.12.JNS141083>
- Micko A, Oberndorfer J, Weninger WJ, et al. Challenging Knosp high-grade pituitary adenomas. *J Neurosurg.* 2020;132(6):1739-1746. doi: <https://doi.org/10.3171/2019.3.JNS19367>
- Frank G, Pasquini E. Endoscopic Endonasal Cavernous Sinus Surgery, with Special Reference to Pituitary Adenomas. In: *Pituitary Surgery - A Modern Approach.* KARGER; 2006:64-82. doi: <https://doi.org/10.1159/000091573>
- Hwang J, Seol HJ, Nam D-H, Lee J-I, Lee MH, Kong D-S. Therapeutic Strategy for Cavernous Sinus-Involving Non-Functioning Pituitary Adenomas Based on the Modified Knosp Grading System. *Brain Tumor Res Treat.* 2016;4(2):63. doi: <https://doi.org/10.14791/btrt.2016.4.2.63>
- Ceylan S, Anik I, Koc K. A new endoscopic surgical classification and invasion criteria for pituitary adenomas involving the cavernous sinus. *Turk Neurosurg.* Published online 2011. doi: <https://doi.org/10.5137/1019-5149.JTN.4149-11.0>
- Knosp E, Steiner E, Kitz K, Matula C. Pituitary Adenomas with Invasion of the Cavernous Sinus Space. *Neurosurgery.* 1993;33(4):610-618. doi: <https://doi.org/10.1227/00006123-199310000-00008>

21. Fernandez-Miranda JC, Zwagerman NT, Abhinav K, et al. Cavernous sinus compartments from the endoscopic endonasal approach: anatomical considerations and surgical relevance to adenoma surgery. *J Neurosurg.* 2018;129(2):430-441. doi: <https://doi.org/10.3171/2017.2.JNS162214>
22. Trevisi G, Vigo V, Morena MG, et al. Comparison of Endoscopic Versus Microsurgical Resection of Pituitary Adenomas with Parasellar Extension and Evaluation of the Predictive Value of a Simple 4-Quadrant Radiologic Classification. *World Neurosurg.* 2019;121:e769-e774. doi: <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.09.215>
23. Cottier J-P, Destrieux C, Brunereau L, et al. Cavernous Sinus Invasion by Pituitary Adenoma: MR Imaging. *Radiology.* 2000;215(2):463-469. doi: <https://doi.org/10.1148/radiology.215.2.r00ap18463>
24. Moreau L, Cottier J, Destrieux C, et al. Mri diagnosis of invasion of the cavernous sinus by pituitary adenomas (In french). *Clin Imaging.* 1998;22(5):377. doi: [https://doi.org/10.1016/S0899-7071\(98\)00041-2](https://doi.org/10.1016/S0899-7071(98)00041-2)
25. Pletnev R.V., Cherebillo VYu, Shatilova AS, Bayramova SA. Intraoperative characteristics of somatotropinomas. *Russian journal of neurosurgery.* 2023;25(1):36-46. doi: <https://doi.org/10.17650/1683-3295-2023-25-1-36-46>
26. Doglietto F, Prevedello DM, Jane JA, Han J, Laws ER. A brief history of endoscopic transsphenoidal surgery—from Philipp Bozzini to the First World Congress of Endoscopic Skull Base Surgery. *Neurosurg Focus.* 2005;19(6):1-6. doi: <https://doi.org/10.3171/foc.2005.19.6.4>
27. Raithatha R, McCool ED, Woodworth GF, Schwartz TH, Anand VK. Endoscopic endonasal approaches to the cavernous sinus. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2012;2(1):9-15. doi: <https://doi.org/10.1002/alr.20097>
28. Cohen-Cohen S, Gardner PA, Alves-Belo JT, et al. The medial wall of the cavernous sinus. Part 2: Selective medial wall resection in 50 pituitary adenoma patients. *J Neurosurg.* 2019;131(1):131-140. doi: <https://doi.org/10.3171/2018.5.JNS18595>
29. Truong HQ, Lieber S, Najera E, Alves-Belo JT, Gardner PA, Fernandez-Miranda JC. The medial wall of the cavernous sinus. Part 1: Surgical anatomy, ligaments, and surgical technique for its mobilization and/or resection. *J Neurosurg.* 2019;131(1):122-130. doi: <https://doi.org/10.3171/2018.3.JNS18596>
30. Nagata Y, Takeuchi K, Yamamoto T, et al. Removal of the Medial Wall of the Cavernous Sinus for Functional Pituitary Adenomas: A Technical Report and Pathologic Significance. *World Neurosurg.* 2019;126:53-58. doi: <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.02.134>
31. Nishioka H, Fukuhara N, Horiguchi K, Yamada S. Aggressive transsphenoidal resection of tumors invading the cavernous sinus in patients with acromegaly: predictive factors, strategies, and outcomes. *J Neurosurg.* 2014;121(3):505-510. doi: <https://doi.org/10.3171/2014.3.JNS132214>
32. Serioli S, Doglietto F, Fiorindi A, et al. Pituitary Adenomas and Invasiveness from Anatomic-Surgical, Radiological, and Histological Perspectives: A Systematic Literature Review. *Cancers (Basel).* 2019;11(12):1936. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers11121936>
33. Scheithauer BW, Kovacs KT, Laws ER, Randall R.V. Pathology of invasive pituitary tumors with special reference to functional classification. *J Neurosurg.* 1986;65(6):733-744. doi: <https://doi.org/10.3171/jns.1986.65.6.0733>
34. Selman WR, Laws ER, Scheithauer BW, Carpenter SM. The occurrence of dural invasion in pituitary adenomas. *J Neurosurg.* 1986;64(3):402-407. doi: <https://doi.org/10.3171/jns.1986.64.3.0402>
35. Daita G, Yonemasu Y. Dural Invasion and Proliferative Potential of Pituitary Adenomas. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 1996;36(4):211-214. doi: <https://doi.org/10.2176/nmc.36.211>
36. Landolt AM, Shibata T, Kleihues P. Growth rate of human pituitary adenomas. *J Neurosurg.* 1987;67(6):803-806. doi: <https://doi.org/10.3171/jns.1987.67.6.0803>
37. Lonser RR, Ksendzovsky A, Wind JJ, Vortmeyer AO, Oldfield EH. Prospective evaluation of the characteristics and incidence of adenoma-associated dural invasion in Cushing disease. *J Neurosurg.* 2012;116(2):272-279. doi: <https://doi.org/10.3171/2011.8.JNS11456>
38. Meij BP, Lopes M-BS, Ellegala DB, Alden TD, Laws ER. The long-term significance of microsopic dural invasion in 354 patients with pituitary adenomas treated with transsphenoidal surgery. *J Neurosurg.* 2002;96(2):195-208. doi: <https://doi.org/10.3171/jns.2002.96.2.0195>
39. Villa C, Baussart B, Assié G, Raverot G, Roncaroli F. The World Health Organization classifications of pituitary neuroendocrine tumours: a clinico-pathological appraisal. *Endocr Relat Cancer.* 2023;30(8). doi: <https://doi.org/10.1530/ERC-23-0021>
40. Papadimitriou E, Chatzellis E, Dimitriadi A, Kaltsas GA, Theocharis S, Alexandraki KI. Prognostic Biomarkers in Pituitary Tumours: A Systematic Review. *touchREVIEWS in Endocrinology.* 2023;19(2):12. doi: <https://doi.org/10.17925/EE.2023.19.2.12>
41. Deryugina EI, Quigley JP. Matrix metalloproteinases and tumor metastasis. *Cancer and Metastasis Reviews.* 2006;25(1):9-34. doi: <https://doi.org/10.1007/s10555-006-7886-9>
42. Laronha H, Caldeira J. Structure and Function of Human Matrix Metalloproteinases. *Cells.* 2020;9(5):1076. doi: <https://doi.org/10.3390/cells9051076>
43. Ярмолинская М.И. МАС, ДВМ. Матриксные металлопротеиназы и ингибиторы: классификация, механизм действия. // *Журнал акушерства и женских болезней.* — 2012. — Т.61. — №1. — С.113-125. [Yarmolinskaya M, Molotkov AS, Denisova VM. Matrix metalloproteinases and inhibitors: classification, mechanism of action. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* 2012;61(1):11 (In Russ.)]
44. Маркелова Е.В. Матриксные металлопротеиназы: их взаимосвязь с системой цитокинов, диагностический и прогностический потенциал. // *Иммунология, аллергология, инфектология.* 2016;(2):11-22. [Markelova E.V. Matrix metalloproteinases: their relationship with the cytokine system, diagnostic and prognostic potential. // *Immunology, allergology, infectology.* 2016;(2):11-22.]
45. Zitka O, Kukacka J, Krizkov S, et al. Matrix Metalloproteinases. *Curr Med Chem.* 2010;17(31):3751-3768. doi: <https://doi.org/10.2174/092986710793213724>
46. Eisen AZ, Jeffrey JJ, Gross J. Human skin collagenase, isolation and mechanism of attack on the collagen molecule. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Enzymology.* 1968;151(3):637-645. doi: [https://doi.org/10.1016/0005-2744\(68\)90010-7](https://doi.org/10.1016/0005-2744(68)90010-7)
47. FREDERICK WOESSNER J. The Family of Matrix Metalloproteinases a. *Ann N Y Acad Sci.* 1994;732(1):11-21. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1994.tb24720.x>
48. Egeblad M, Werb Z. New functions for the matrix metalloproteinases in cancer progression. *Nat Rev Cancer.* 2002;2(3):161-174. doi: <https://doi.org/10.1038/nrc745>
49. Risau W. Mechanisms of angiogenesis. *Nature.* 1997;386(6626):671-674. doi: <https://doi.org/10.1038/386671a0>
50. Itoh T, Tanioka M, Yoshida H, Yoshioka T, Nishimoto H, Itohara S. Reduced angiogenesis and tumor progression in gelatinase A-deficient mice. *Cancer Res.* 1998;58(5):1048-1051
51. Peker S, Kurtkaya-Yapicier O, Kılıç T, Pamir MN. Microsurgical anatomy of the lateral walls of the pituitary fossa. *Acta Neurochir (Wien).* 2005;147(6):641-649. doi: <https://doi.org/10.1007/s00701-005-0513-7>
52. Kawamoto H, Uozumi T, Kawamoto K, Arita K, Yano T, Hirohata T. Type IV collagenase activity and cavernous sinus invasion in human pituitary adenomas. *Acta Neurochir (Wien).* 1996;138(4):390-395. doi: <https://doi.org/10.1007/BF01420300>
53. Ceylan S, Anik I, Koc K, et al. Microsurgical anatomy of membranous layers of the pituitary gland and the expression of extracellular matrix collagenous proteins. *Acta Neurochir (Wien).* 2011;153(12):2435-2443. doi: <https://doi.org/10.1007/s00701-011-1182-3>
54. Kawamoto H, Kawamoto K, Mizoue T, Uozumi T, Arita K, Kurisu K. Matrix metalloproteinase-9 secretion by human pituitary adenomas detected by cell immunoblot analysis. *Acta Neurochir (Wien).* 1996;138(12):1442-1448. doi: <https://doi.org/10.1007/BF01411124>
55. Yang C, Bao X, Wang R. Role of matrix Metalloproteinases in pituitary adenoma invasion. *Chin Neurosurg J.* 2018;4(1):2. doi: <https://doi.org/10.1186/s41016-017-0109-0>
56. Turner HE, Nagy Zs, Esiri MM, Harris AL, Wass JAH. Role of Matrix Metalloproteinase 9 in Pituitary Tumor Behavior. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(8):2931-2935. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.85.8.6754>
57. Liu W, Matsumoto Y, Okada M, et al. Matrix metalloproteinase 2 and 9 expression correlated with cavernous sinus invasion of pituitary adenomas. *The Journal of Medical Investigation.* 2005;52(3-4):151-158. doi: <https://doi.org/10.2152/jmi.52.151>
58. Pan L, Chen Z, Liu Y, Zhao J. Magnetic resonance imaging and biological markers in pituitary adenomas with invasion of the cavernous sinus space. *J Neurooncol.* 2005;74(1):71-76. doi: <https://doi.org/10.1007/s11060-004-6150-9>
59. Gültekin GD, Çabuk B, Vural Ç, Ceylan S. Matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-2: Prognostic biological markers in invasive prolactinomas. *Journal of Clinical Neuroscience.* 2015;22(8):1282-1287. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2015.02.021>

60. Hussaini IM, Trotter C, Zhao Y, et al. Matrix Metalloproteinase-9 Is Differentially Expressed in Nonfunctioning Invasive and Noninvasive Pituitary Adenomas and Increases Invasion in Human Pituitary Adenoma Cell Line. *Am J Pathol.* 2007;170(1):356-365. doi: <https://doi.org/10.2353/ajpath.2007.060736>
61. Qu X, Yang W, Jiang M, et al. CD147 expression in pituitary adenomas and its significance for clinical outcome. *Hum Pathol.* 2010;41(8):1165-1171. doi: <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2009.10.023>
62. Zhang Y, He N, Zhou J, Chen Y. The relationship between MRI invasive features and expression of EMMPRIN, galectin-3, and microvessel density in pituitary adenoma. *Clin Imaging.* 2011;35(3):165-173. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2010.06.002>
63. Hui P, Xu X, Xu L, Hui G, Wu S, Lan Q. Expression of MMP14 in invasive pituitary adenomas: relationship to invasion and angiogenesis. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015;8(4):3556-3567
64. Wang J, Voellger B, Benzel J, et al. Metalloproteinases ADAM12 and MMP-14 are associated with cavernous sinus invasion in pituitary adenomas. *Int J Cancer.* 2016;139(6):1327-1339. doi: <https://doi.org/10.1002/ijc.30173>
65. Liu W, Kunishio K, Matsumoto Y, Okada M, Nagao S. Matrix metalloproteinase-2 expression correlates with cavernous sinus invasion in pituitary adenomas. *Journal of Clinical Neuroscience.* 2005;12(7):791-794. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2005.03.010>
66. Beaulieu E, Kachra Z, Mousseau N, Delbecchi L, Hardy J, Béliveau R. Matrix Metalloproteinases and Their Inhibitors in Human Pituitary Tumors. *Neurosurgery.* 1999;45(6):1432-1441. doi: <https://doi.org/10.1097/00006123-199912000-00033>
67. Sun B, Liu X, Yang Y, et al. The Clinical Utility of TIMP3 Expression in ACTH-Secreting Pituitary Tumor. *Journal of Molecular Neuroscience.* 2016;58(1):137-144. doi: <https://doi.org/10.1007/s12031-015-0698-z>
68. Yoshida D, Nomura R, Teramoto A. Regulation of cell invasion and signalling pathways in the pituitary adenoma cell line, HP-75, by reversion-inducing cysteine-rich protein with kazal motifs (RECK). *J Neurooncol.* 2008;89(2):141-150. doi: <https://doi.org/10.1007/s11060-008-9606-5>
69. Beaulieu E, Kachra Z, Mousseau N, Delbecchi L, Hardy J, Béliveau R. Matrix Metalloproteinases and Their Inhibitors in Human Pituitary Tumors. *Neurosurgery.* 1999;45(6):1432-1441. doi: <https://doi.org/10.1097/00006123-199912000-00033>
70. Knappe UJ, Hagel C, Lisboa BW, Wilczak W, Lüdecke DK, Saeger W. Expression of serine proteases and metalloproteinases in human pituitary adenomas and anterior pituitary lobe tissue. *Acta Neuropathol.* 2003;106(5):471-478. doi: <https://doi.org/10.1007/s00401-003-0747-5>
71. Yang Q, Li X. Molecular Network Basis of Invasive Pituitary Adenoma: A Review. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00007>
72. Moses MA, Wiederschain D, Loughlin KR, Zurakowski D, Lamb CC, Freeman MR. Increased incidence of matrix metalloproteinases in urine of cancer patients. *Cancer Res.* 1998;58(7):1395-1399.
73. Morgia G, Falsaperla M, Malaponte G, et al. Matrix metalloproteinases as diagnostic (MMP-13) and prognostic (MMP-2, MMP-9) markers of prostate cancer. *Urol Res.* 2005;33(1):44-50. doi: <https://doi.org/10.1007/s00240-004-0440-8>
74. Brehmer B, Biesterfeld S, Jakse G. Expression of matrix metalloproteinases (MMP-2 and -9) and their inhibitors (TIMP-1 and -2) in prostate cancer tissue. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2003;6(3):217-222. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.pcan.4500657>
75. Egeblad M, Werb Z. New functions for the matrix metalloproteinases in cancer progression. *Nat Rev Cancer.* 2002;2(3):161-174. doi: <https://doi.org/10.1038/nrc745>
76. Kasurinen A, Tervahartiala T, Laitinen A, et al. High serum MMP-14 predicts worse survival in gastric cancer. *PLoS One.* 2018;13(12):e0208800. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0208800>
77. Guo H, Sun Z, Wei J, et al. Expressions of Matrix Metalloproteinases-9 and Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-1 in Pituitary Adenomas and Their Relationships with Prognosis. *Cancer Biother Radiopharm.* 2019;34(1):1-6. doi: <https://doi.org/10.1089/cbr.2018.2589>
78. Winer A, Adams S, Mignatti P. Matrix Metalloproteinase Inhibitors in Cancer Therapy: Turning Past Failures Into Future Successes. *Mol Cancer Ther.* 2018;17(6):1147-1155. doi: <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-17-0646>
79. Mucha SA, Meler-Mucha G, Godlewski A, Stepień H. Inhibition of estrogen-induced pituitary tumor growth and angiogenesis in Fischer 344 rats by the matrix metalloproteinase inhibitor batimastat. *Virchows Archiv.* 2007;450(3):335-341. doi: <https://doi.org/10.1007/s00428-006-0351-x>
80. Winer A, Adams S, Mignatti P. Matrix Metalloproteinase Inhibitors in Cancer Therapy: Turning Past Failures Into Future Successes. *Mol Cancer Ther.* 2018;17(6):1147-1155. doi: <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-17-0646>

Рукопись получена: 24.06.2025. Одобрена к публикации: 26.08.2025. Опубликовано online: 28.02.2026.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Кутакова Дарья Вячеславовна [Daria V. Kutakova, MD]**; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm.Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6838-9487>; SPIN-код: 8534-2190; e-mail: sazonova_dv@mail.ru

Луценко Александр Сергеевич, к.м.н. [Alexander S. Lutsenko, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9314-7831>; SPIN-код: 4037-1030; e-mail: some91@mail.ru

Пржиялковская Елена Георгиевна, к.м.н. [Elena G. Przhialkovskaya, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9119-2447>; SPIN-код: 9309-3256; e-mail: przhialkovskaya.elena@gmail.com

Азизян Вилен Неронович, к.м.н. [Vilen N. Azizyan, PhD, MD, neurosurgeon]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9718-6099>; SPIN-код: 7666-5950; e-mail: vazizyan@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Кутакова Д.В., Луценко А.С., Пржиялковская Е.Г., Азизян В.Н. Инвазивный рост аденом гипофиза: значение матриксных металлопротеиназ // *Проблемы эндокринологии.* — 2026. — Т. 72. — №1. — С. 56-68. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13631>

TO CITE THIS ARTICLE:

Kutakova DV, Lutsenko AS, Przhialkovskaya EG, Azizyan VN. Matrix metalloproteinases in pituitary adenoma invasiveness. *Problems of Endocrinology.* 2026;72(1):56-68. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13631>