

Session 9: Neuroendocrinology & Endocrine Tumors

Секция 9: Нейроэндокринология и эндокринные опухоли

doi: 10.14341/probl201662559-60

THE NEGATIVE EFFECT OF GH/IGF-1 EXCESS ON NAD- AND NADP-DEPENDENT BLOOD LYMPHOCYTES DEHYDROGENASES ACTIVITY IN ACROMEGALY

M.A. Dudina^{1,3}, S.A. Dogadin^{1,3}, A.A. Savchenko²¹Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russian Federation²Institute for Medical Problems of the North of the Siberian Division of Russian Academy of Medical Sciences, Krasnoyarsk, Russian Federation³Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital, Krasnoyarsk, Russian Federation

Background. Acromegaly is a rare serious condition characterized by chronic hypersecretion of growth hormone (GH) from a pituitary adenoma and induces the synthesis of insulin-like growth factor I (IGF-1). The idea of the crucial GH importance not only in the control of cell proliferation and differentiation, but, also, in the regulation of immune cells metabolism allows to think that chronic excess GH/IGF-1 in acromegaly is the potent effector distortion of the immune response mechanisms.

Aim — to study the NAD(P)-dependent dehydrogenases level in blood lymphocytes and their interaction with GH/IGF-1 concentration in patients with active acromegaly.

Material and methods. The level of NAD(P)-dependent dehydrogenases in blood lymphocytes was studied in a group of 88 patients with active acromegaly, mean age 51.0 ± 12.5 years. The NAD(P)-dependent dehydrogenases activity was determined by bioluminescence method. The concentrations of GH and IGF-1 were measured by ELISA.

Results. Studying the activity of mitochondrial NAD(P)-dependent dehydrogenases found a decrease in all NAD-dependent oxidoreductase: NADIDH, NADGDH, and MDH ($p < 0.01$), which allows to state the low level flow in the tricarboxylic acid cycle. In active acromegaly were revealed the decreasing activity of all studied oxidoreductases: glucose-6-phosphate dehydrogenase ($p < 0.01$), NAD—lactate dehydrogenase (LDH) ($p < 0.001$), NADH—LDH ($p < 0.001$), NAD—malate dehydrogenase (MDH) ($p < 0.001$), NADH—MDH ($p < 0.001$), NADP—MDH ($p < 0.001$), NAD—glutamate dehydrogenases (GDH) and NADH—GDH ($p < 0.001$), NADP—GDH and NADPH—GDH ($p < 0.001$), NAD—isocitrate dehydrogenases (IDH) and NADP—IDH ($p < 0.01$ and $p < 0.001$ respectively), and, also, glutathione reductase ($p < 0.001$). Our data observed that decreasing activity of NADP—GDH positively correlated with the basal GH level ($r = +0.23$; $p = 0.04$) and NADP—MDH activity with IGF-1 level ($r = +0.30$; $p = 0.008$). The low NADH—MDH activity negatively correlated to the basal GH concentration ($r = -0.23$; $p = 0.04$).

Conclusion. The chronic excess of GH/IGF-1 causes a significant depletion of metabolic lymphocytes reserves and may play an important role in several systems malignancies of acromegaly patients. This pathway continues to attract inter-

est as a potentially useful target for therapeutic design of acromegaly.

KEYWORDS

Acromegaly, NAD(P)-dependent dehydrogenases, growth hormone; insulin-like growth factor I, lymphocyte.

НЕГАТИВНЫЕ ВЛИЯНИЯ ИЗБЫТКА СТГ/ИРФ-1 НА АКТИВНОСТЬ НАД- И НАД(Ф)-ЗАВИСИМЫХ ДЕГИДРОГЕНАЗ ЛИМФОЦИТОВ КРОВИ ПРИ АКРОМЕГАЛИИ

M.A. Дудина^{1,3}, С.А. Догадин^{1,3}, А.А. Савченко²¹ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого», Красноярск, Российская Федерация²НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН, Красноярск, Российская Федерация³КГБУЗ «Красноярская краевая клиническая больница», Красноярск, Российская Федерация

Обоснование. Акромегалия относится к редким, тяжелым заболеваниям и характеризуется хронической гиперсекрецией соматотропного гормона (СТГ) аденомой гипофиза, что стимулирует продукцию инсулиноподобного ростового фактора 1-го типа (ИРФ-1). Ключевая роль СТГ не только в регуляции пролиферации и дифференцировки клеток, но и в регуляции метаболизма иммунных клеток, что предполагает, что хроническая гиперсекреция СТГ/ИРФ-1 может потенцировать нарушение механизмов иммунного ответа при акромегалии.

Цель исследования — изучить уровень НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ лимфоцитов крови и их взаимосвязь с концентрацией СТГ/ИРФ-1 у больных с активной акромегалией.

Материал и методы. Уровень НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ лимфоцитов крови был изучен в группе из 88 (35 мужчин и 53 женщины), средний возраст $51,0 \pm 12,5$ года, больных с активной акромегалией. Уровень активности НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ лимфоцитов крови был исследован биоломисцентным методом. Определение содержания в сыворотке крови СТГ/ИРФ-1 проводили методом ИФА с использованием стандартных наборов ELISA.

Результаты. При изучении активности митохондриальных НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ обнаружено снижение всех исследуемых НАД-зависимых оксидоредуктаз: НАДИДГ, НАДГДГ и МДГ ($p < 0,01$), что позволяет констатировать низкий уровень потока по циклу трикарбоновых кислот. У больных активной акромегалией выявлен низкий уровень всех исследуемых оксидоредуктаз: глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы ($p < 0,01$), НАД-лактат дегидрогеназы (ЛДГ) ($p < 0,001$), НАДН—ЛДГ ($p < 0,001$), НАД-малат дегидрогеназы (МДГ) ($p < 0,001$), НАДН—МДГ ($p < 0,001$), НАДФ—МДГ ($p < 0,001$), НАД-глутамат дегидрогеназы (ГДГ) и НАДН—ГДГ ($p < 0,001$), НАДФ—ГДГ и НАДФН—ГДГ ($p < 0,001$), НАД-изоцитрат дегидрогеназы (ИДГ) и НАДФН—ИДГ ($p < 0,01$ и $p < 0,001$).

соответственно) и также глутатион редуктазы ($p < 0,001$). Установлено, что при активной акромегалии низкий уровень НАДФ—ГДГ и НАДФ—МДГ положительно взаимосвязаны соответственно с концентрациями базального СТГ ($r = +0,23$; $p = 0,04$) и ИРФ-1 ($r = +0,30$; $p = 0,008$). Снижение активности НАДФ—МДГ отрицательно связано с концентрацией базального СТГ ($r = -0,23$; $p = 0,04$).

Выводы. Хроническая гиперпродукция СТГ/ИРФ-1 вызывает значительное угнетение внутриклеточного метаболизма лимфоцитов крови и может играть ключевую роль в развитии неопластических осложнений акромегалии. Полученные данные вызывают интерес для дальнейшего изучения в качестве терапевтических мишеней воздействия при акромегалии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Акромегалия, НАДФ(Ф)-зависимые дегидрогеназы, соматотропный гормон, инсулиноподобный ростовой фактор-1, лимфоцит.



doi: 10.14341/probl201662560-61

CORRELATION OF MORPHOLOGICAL AND FUNCTIONAL CHARACTERISTICS OF GROWTH HORMONE-PRODUCING PITUITARY ADENOMAS

E.S. Panteleeva, A.V. Dreval, G.A. Stashuk, I.A. Ilovayskaya

Moscow Regional Research Clinical Institute n.a. M.F. Vladimirovskiy, Moscow, Russian Federation

Introduction. Previous studies demonstrated a relationship between T1- and T2-weighted signal intensity and tumor growth patterns and potential as well as hormonal activity in somatotropinomas. Further investigation of these findings could serve to define predictive diagnostic and treatment factors based on MRI characteristics.

The aim of this retrospective study was to analyze the MRI characteristics of growth hormone-producing pituitary adenomas in newly diagnosed patients with acromegaly and to compare them with the corresponding morphological and biochemical characteristics.

Material and methods. Seventy five patients with newly acromegaly were included in the study. Pre-treatment T1- and T2-weighted MR-images of all patients were analyzed, taking into account the intensity of the signals produced by the tumors, as well as their dimensions and growth direction. Growth hormone and IGF-1 levels were also recorded.

Results. Out of 75 patients, 74.7% were macroadenomas. T1-weighted adenoma signal was hypointense in 45.3% of patients, hyperintense in 18.7% of patients and isointense in all other cases. T2-weighted adenoma signal was hypointense in 32.3% and hyperintense in 40.5% of patients. No statistically significant differences were found between GH and IGF1 levels as well as signal intensity in relation to patient age. Inferior tumor extension was present in 60.0% of patients overall and 33.3% more prevalent in patients with hyperintense T2 signal and 24.5% and 11.7% more prevalent in patients with hypointense and hyperintense T1 signal respectively. Superior extension was observed in 46.7% of patients and did not differ significantly from inferior extension in patients with hypointense T2 signal. The highest levels of IGF1 were associated with su-

perior extension, while the highest levels of GH were associated with inferior extension. Mean adenoma volume was 8.45 times higher and GH levels were 3.8 times higher in patients with hyperintense T2-weighted signal and 2.3 and 1.3 times higher respectively in patients with hyperintense T1-weighted signal.

Conclusion. Hyperintense T1- and T2-weighted MRI signal was associated with larger tumor dimensions, increased GH levels and more frequent inferior extension, all of which indicate higher proliferative potential of the adenomas.

KEYWORDS

Somatotropinomas, acromegaly, MR-images.

ВЗАИМОСВЯЗЬ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ХАРАКТЕРИСТИК СОМАТОТРОПИНОМ

Е.С. Пантелеева, А.В. Древал, Г.А. Сташук, И.А. Иловайская

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Российская Федерация

Введение. Данные литературы последних лет описывают взаимосвязь между характером роста, гормональной активностью, интенсивностью T1- и T2-взвешенных сигналов аденом гипофиза. Дальнейшее исследование в этом направлении может помочь в определении диагностических факторов и терапевтических подходов, основанных на МР-характеристиках соматотропином.

Цель исследования — проанализировать МР-характеристики гормон-продуцирующих аденом гипофиза у пациентов с впервые выявленной акромегалией и сравнить их с соответствующими морфологическими и биохимическими характеристиками данных опухолей.

Материал и методы. В исследовании принимали участие 75 пациентов с впервые выявленной акромегалией. Данные МРТ в T1- и T2-взвешенных режимах были проанализированы у всех пациентов до лечения, принимая во внимание интенсивность МР-сигнала, размеры и характер распространения опухолей. Также определялся уровень гормона роста и ИФР-1.

Результаты. Из 75 пациентов у 74,7% были выявлены макроаденомы. В T1-взвешенном режиме аденомы имели гипоинтенсивный сигнал у 45,3% пациентов, а гиперинтенсивный сигнал наблюдался у 18,7%. Изоинтенсивный сигнал наблюдался во всех остальных случаях. В T2-взвешенном режиме аденомы имели гипоинтенсивный сигнал у 32,3% пациентов, а гиперинтенсивный — у 40,5%. По отношению к возрасту и полу пациентов статистически значимых различий между уровнями гормона роста и ИФР-1, а также интенсивностью МР-сигнала выявлено не было. Инфраселлярный рост опухоли наблюдался у 60,0% всех пациентов и по сравнению с супраселлярным ростом встречался на 33,3% чаще среди пациентов с гиперинтенсивными аденомами в T2-режиме на 24,5 и 11,7% чаще при гипо- и изоинтенсивном сигнале соответственно. Супраселлярный рост опухоли наблюдался в 46,7% всех случаев и статистически значимо не отличался от частоты инфраселлярного роста при гипоинтенсивном T2-сигнале. Наиболее высокий уровень ИФР-1 наблюдался при супраселлярном росте опухоли, а гормон роста — при инфраселлярном. Средний объем опухоли был в 8,45 раза выше, а уровень гормона роста — в 3,8 раза у пациентов с гиперинтенсивными