

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С АДЕНОМАМИ ГИПОФИЗА, ПЕРЕНЕСШИХ ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ



Тухтамуродов Жавлон Абдуллаевич², Кариев Гайрат Маратович^{1,2}, Бабаханов Баходир Хурамович¹, Якубов Жахонгир Баходирович¹, Бекназаров Хушвакт Жураевич¹, Мамадалиев Дилшод Мухаммадвалиевич¹, Ходжиметов Дилшод Найимович¹

1 - Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр нейрохирургии, Республика Узбекистан, г. Ташкент;

2 - Ташкентский педиатрический медицинский институт, Республика Узбекистан, г. Ташкент

ГИПОФИЗ АДЕНОМАЛАРИ БЎЙИЧА ЖАРРОХЛИК АМАЛИЁТИНИ ЎТКАЗГАН БЕМОРЛАРДА МОЛЕКУЛЯР-ГЕНЕТИК ВА ПАТОМОРФОЛОГИК ЎЗГАРИШЛАР

Тухтамуродов Жавлон Абдуллаевич², Кариев Гайрат Маратович^{1,2}, Бабаханов Баходир Хурамович¹, Якубов Жахонгир Баходирович¹, Бекназаров Хушвакт Жураевич¹, Мамадалиев Дилшод Мухаммадвалиевич¹, Ходжиметов Дилшод Найимович¹

1 - Республика ихтисослаштирилган нейрохирургия илмий-амалий тиббиёт маркази, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш.;

2 - Тошкент педиатрия тиббиёт институти, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш.

MOLECULAR GENETICS AND PATHOMORPHOLOGICAL CHANGES IN PATIENTS WITH PITUITARY ADENOMA WHO UNDERWENT SURGICAL TREATMENT

Tukhtamurodov Zhavlon Abdullaevich², Kariev Gayrat Maratovich^{1,2}, Babakhanov Bakhodir Khuramovich¹, Yakubov Zhakhongir Bakhodirovich¹, Beknazarov Khushvakt Zhuraevich¹, Mamadaliev Dilshod Muhammadvalievich¹, Khodjimetov Dilshod Nayimovich¹

Samarkand State Medical University, Republic of Uzbekistan, Samarkand

e-mail: gmkariev@gmail.com

Резюме. Мақсад: Гипофиз аденомалари бўйича жаррохлик амалиётини ўтказган беморларда молекуляр-генетик ва патоморфологик ўзгаришларни ўрганиш. Материал ва услублар: Гипофиз аденомалари бўйича жаррохлик амалиётини ўтказган 92 нафар беморларда молекуляр-генетик ва патоморфологик ўзгаришлар, хусусан - Gln279Arg полиморфизмини MMP9 генида, C936T полиморфизмини VEGFA генида, C-634G полиморфизмини VEGFA генида, TP53_2, C/T генида Pro72Arg полиморфизмини TP53 генида полимераз занжир реакцияси ёрдамида аниқлаш, шунингдек трансанал трансфеноидал услубда жаррохлик амалиёти ўтказилган 20 та беморнинг патоморфологик материални ўрганилди ва таҳлил қилинди. Натижалар. Олинган маълумотларга кўра Gln279Arg MMP9 генида 25 % беморларда мутация кузатилди, 30,4 % беморларда гетерозиготалик; C936T полиморфизмини текширганда VEGFA генида – гетерозиготалик 27,2% беморларда аниқланди; C-634G полиморфими текширилганда VEGFA генида – у 6,6 % мутация, 25% ҳолда - гетерозигота; C/T полиморфизми текширилганда TP53_2 генида – у 1,1 % мутация, 2,2 % ҳолларда - гетерозигота; Pro72Arg полиморфизми текширилганда TP53 генида – мутация у 14,2 %, гетерозиготалик у 45,6 % ҳолда аниқланди. 20 беморнинг патоморфологик материали таҳлилида, Gln279Arg мутацияси бор бўлган MMP9 генида, 95 % ҳолатда - хромофоб гипофиз аденомаси, 5% ҳолда эозинофил гипофиз аденомаси аниқланди. 5 беморда юқори митотик индекс, бодан юқори, қолган беморларда юқори чиқмади. Эътироф этиши керакки, юқори митотик фаоллик кўрсатган 4 беморда ўсма қайта ўсиши кузатилиб улар қайта жаррохлик амалиёти ўтказишди. Хулоса. 92 нафар текширган беморларимиздан ярмида, молекуляр-генетик тадқиқотда ўзгаришлар аниқланди, улар асосан гетерозигота ва MMP9генидаги Gln279Arg мутация, VEGFA генидаги C936Tмутация, VEGFA генидаги C-634Gмутация, TP53_2 генидаги C/T мутация, TP53 генидаги Pro72Arg мутация. 25% беморларда юқори митотик индекс борлиги аниқланиб, 4 беморда ўсма қайта ўсиши кузатилди ва уларга қайта жаррохлик амалиёти бажарилди.

Калим сўзлар: хиазма-селляр соха ўсмалари (ХССЎ), гипофиз аденомаси (ГА), гормонал-фаол гипофиза аденомаси (ГФГА), гормонал-нофаол гипофиз аденомаси (ГНГА), 1-тип кўплаб эндокрин неоплазияси (МЭН 1), 1-тип кўплаб эндокрин неоплазияси (МЭН 4).

Abstract. The aim of the study was to study molecular-genetic and pathomorphological changes in patients with pituitary adenoma who underwent surgical treatment. Materials and methods. A molecular genetic examination was carried out in 92 patients with pituitary adenoma with the study of the Gln279Arg polymorphism in the MMP9 gene, C936T in the VEGFA gene, C-634G in the VEGFA gene, C/T in the TP53_2 gene, Pro72Arg in the TP53 gene using chain analysis. Polymerase reaction, as well as pathomorphological examination of surgical material in 20 patients who underwent transnasal transphenoidal resection of pituitary adenoma. Results. According to the data obtained, it was revealed that

when studying the polymorphism in Gln279Arg in the MMP9 gene, a mutation in 25% of patients, a heterozygote in 30.4% of patients; when analyzing the C936T polymorphism in the VEGFA gene, a heterozygote was detected in 27.2% of patients; when analyzing the C-634G polymorphism in the VEGFA gene, 6.6% have a mutation, 25% have a heterozygote; when analyzing C/T polymorphism in the TP53_2 gene, 1.1% had a mutation, 2.2% had a heterozygote; when analyzing the Pro72Arg polymorphism in the TP53 gene, a mutation in 14.2%, a heterozygote in 45.6% of patients. As a result of a pathomorphological study of 20 patients with Gln279Arg mutations in the MMP9 gene, it was found that 95% had a chromophobic pituitary adenoma, 5% had an eosinophilic pituitary adenoma, 5 patients had a high mitotic index, above 60, and the rest had no high. However, it should be noted that 4 patients with a high mitotic index had continued tumor growth and underwent reoperation. Conclusion. In half of the 92 patients examined by us, molecular genetic studies revealed changes that are manifested by a heterozygote and a mutation in Gln279Arg in the MMP9 gene, C936T in the VEGFA gene, C-634G in the VEGFA gene, C / T in the TP53_2 gene, Pro72Arg in the TP53 gene. In 25% of patients with chromophobe pituitary adenoma, a high mitotic index was detected, of which 4 patients had continued tumor growth and were reoperated.

Key words: sellar region tumors (SRT), pituitary adenoma (PA), hormonally active pituitary adenoma (HAPA), hormonally inactive pituitary adenoma (HIPA), multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN 1), multiple endocrine neoplasia type 4 (MEN 4).

Введение. В последние 20 лет отмечается выраженный интерес исследователей в изучение молекулярно-генетических причин развития различных болезней. Генетическая мутация клетки является причиной ее моноклональной пролиферации и формирования опухоли. Растет интерес ученых к изучению молекулярно-генетических причин развития новообразований хиазмально-селлярной области головного мозга (НХСО), а именно аденом гипофиза (АГ). Аденомы гипофиза подразделяются на гормонально-активные (ГААГ), куда входят пролактиномы, соматотропиномы, кортикотропиномы, тиреотропиномы, гонадотропиномы и гормонально-неактивные (ГНАГ). Аденомы гипофиза составляют 25% от всех опухолей головного мозга [8]. Больные АГ, имеющие выраженную клинику, составляет 100 случаев на 100 000 населения [11]. Другие авторы сообщают от 19 – 28 случаев на 100 000 населения [9]. При проведении исследований в Бельгии и Великобритании, количество АГ составило 94 случая на 100 000 населения [10, 13]. АГ делятся на спорадические и семейные формы. Семейные формы выявлены у 5% больных [15]. Выявлен большой прогресс в изучении наследственных синдромов с возникновением АГ [12]. Это МЭН 1, МЭН 4, Карни комплекс (Carney complex, CNC) и семейные изолированные аденомы гипофиза (Familial Isolated Pituitary Adenomas, FIPA). У больных, с этими синдромами, выявлены мутации в генах MEN1, CDKN1B, PRKA1A, AIP, GNAS, DICER1, CDH23, SDH, USP8, CABLES1 [4, 17]. Возможно к возникновению АГ причастны мутации в генах DICER1 и сукцинатдегидрогеназы (SDH) [14]. При синдроме Мак-Кьюн – Олбрайта (McCune – Albright Syndrome) выявлена постзиготная мутация в гене GNAS [16]. Значимую роль в туморогенезе АГ имеют местные ростовые факторы – сосудистый эндотелиальный ростовой фактор (VEGF), эпидермальный фактор роста (TGF), цитокин — интерлейкин-1, интерлейкин-6, фактор, подавляющий лейкемию, гремлин [6]. Также выявлено у больных с АГ ген CDKN1B

взаимодействует с TP53 и TP73, что приводит к апоптозу [17]. Сам ген TP53 вносит свой вклад в преобразование и формирование злокачественных новообразований. Проводятся исследования по определению прогностически значимых морфологических признаков злокачественных новообразований.

Материалы и методы исследования. Сделано молекулярно-генетическое обследование 92 больных с аденомами гипофиза. Произведен забор венозной крови для генотипирования в стерильных условиях в S-моноветы 2,7 мл с EDTA в качестве коагулянта. Образцы замораживали и хранили при температуре -20 градусов. ДНК выделяли из лейкоцитов крови и определяли полиморфизм Gln279Arg в гене MMP9, C936T в гене VEGFA, C-634G в гене VEGFA, C/T в гене TP53_2, Pro72Arg в гене TP53 при помощи проведения цепной полимеразной реакции (исследование проведено в лаборатории медицинской генетики РСНПМЦ Гематологии МЗ РУз). Из этой же группы больных, проведено патоморфологическое исследование операционного материала у 20 пациентов, перенесших трансназальное удаление опухолей ХСО головного мозга, которое проводилось в отделе патоморфологии РСНПМЦ МЗ РУз с последующим анализом митотического индекса (МИ) в гистологических срезах, окрашенных гематоксилином и эозином по методике Автандилова Г.Г. [1]. Он вычислялся по формуле:

$$MI = ((P+M+A+T) \times 1000) / N$$

100/ 1000 обновляющиеся
10/1000 растущие
1/1000 стабильные.

Результаты исследования и их обсуждение. В результате молекулярно-генетического исследования полиморфизма генов Gln279Arg в гене MMP9 изучены аллели Gln/Gln, Gln/Ala, Ala/Ala, C936T в гене VEGFA – C/C, C/T, T/T, C-634G в гене VEGFA – C/C, C/G, G/G, в гене TP53_2 – C/C, C/T, T/T, Pro72Arg в гене TP53 – Pro/Pro, Pro/Arg, Arg/Arg (табл. 1).

Таблица 1. Результаты молекулярно-генетического исследования крови пациентов с опухолями хиазмально-селлярной области головного мозга

Полиморфизм Gln279Arg в гене MMP9 n=92			Полиморфизм C936T в гене VEGFA n=92			Полиморфизм C-634G в гене VEGFA n=92			Полиморфизм C/T в гене TP53 n=92			Полиморфизм Pro72Arg в гене TP53 n=92		
Gln/Gln (н)	Gln/Ala (г)	Ala/Ala (м)	C/C (н)	C/T (г)	T/T (м)	C/C (н)	C/G (г)	G/G (м)	C/C (н)	C/T (г)	T/T (м)	Pro/P (н)	Pro/A (г)	Arg/A (м)
41	28	23	67	25	-	63	23	6	89	2	1	37	42	13
44,6%	30,4%	25,0%	72,8%	27,2%		68,4%	25%	6,6%	96,7%	2,2%	1,1%	40,2%	45,6%	14,2%

Примечание: м-мутация; г-гетерозигота; н-норма

Алели Gln/Gln, C/C, Pro/Pro – норма; Gln/Ala, C/T, C/G, Pro/Arg – гетерозигота; Ala/Ala, G/G, T/T, Arg/Arg – мутации. Обнаружено, что мутации обнаружены у 25% больных при полиморфизме Gln279Arg в гене MMP9, у 6,6 % пациентов при полиморфизме C-634G в гене VEGFA, у 1,1 % при полиморфизме C/T в гене TP53_2, у 14,2 % при полиморфизме Pro72Arg в гене TP53. Гетерозигота выявлена у 30,4 %, 27,3 %, 25%, 2,2 %, 45,6 % в соответствующих генах. Норма выявлена у 44,6 %, 72,8%, 68,4 %, 96,7%, 40,2% соответственно (табл. 1).

При анализе полученных данных в совокупности выявлены следующее – у пациентов с НХСО отмечаются одновременные изменения в Gln279Arg в гене MMP9. Мутация – 23 (25%) пациентов сопровождается гетерозиготой при полиморфизме C936T в гене VEGFA – у 5 больных; при полиморфизме C-634G в гене VEGFA, гетерозигота – у 8 больных; гетерозигота при полиморфизме Pro72Arg в гене TP53 – у 11 пациентов. У 23 пациентов с мутацией при полиморфизме Gln279Arg в гене MMP9, одновременно выявлена мутация C-634G в гене VEGFA у 2 больных; также выявлена мутация у 9 больных при полиморфизме Pro72Arg в гене TP53. При сравнении, у 28 больных НХСО, данных полиморфизма Gln279Arg в гене MMP9 с гетерозиготой, одновременно обнаружено у 7 больных с полиморфизмом в C936T в гене VEGFA – гетерозигота, также гетерозигота – у 7 пациентов с полиморфизмом C-634G в гене VEGFA и у 10 – в Pro72Arg в гене TP53. При анализе данных 92 больных НХСО, у 1 больного отмечается гетерозигота во всех исследуемых генах, и у 1 больного обнаружена мутация во всех генах. При сравнении результатов исследований отмечено, что у больных с полиморфизмом C936T в гене VEGFA, где обнаружена гетерозигота, одновременно отмечается гетерозигота у 4 больных в C-634G в гене VEGFA, у 1 больного в C/T в гене TP53_2, у 14 больных Pro72Arg в гене TP53. Также по аналогии с вышеизложенным, при анализе полиморфизма C-634G в гене VEGFA у больных с гетерозиготой, у 1 больного в C/T в гене TP53_2 отмеча-

ется гетерозигота, 1 – мутация: у 10 больных в Pro72Arg в гене TP53 – гетерозигота, у 9 - мутация. У 6 больных с мутацией это изменение сочетается с у 2 больных – с гетерозиготой и 4 больных с мутацией в полиморфизма Pro72Arg в гене TP53. При анализе полиморфизма C/T в гене TP53_2 гетерозигота сочетается с гетерозиготой полиморфизма Pro72Arg в гене TP53 у 1 больного. Мутация полиморфизма C/T в гене TP53_2 сочетается с мутацией полиморфизма Pro72Arg в гене TP53 у 1 больного. Были отобраны 20 больных, имеющие мутации Gln279Arg в гене MMP9, у которых был подсчитан митотический индекс. Они были проанализированы с учетом морфологического диагноза. У 19 больных в результате гистологического исследования выявлена хромофобная аденома гипофиза, у 1 больного эозинофильная аденома гипофиза. У 5 больных был отмечен высокий митотический индекс, выше 60, а у остальных он был не высокий. Однако нужно отметить, что у 4 больных с высоким митотическим индексом был продолженный рост опухоли, и они перенесли повторную операцию (табл. 2).

В достаточно подробном обзоре литературы, где были проанализированы 138 источников [6], исследователи указали, что больных ГНАГ происходит активирующая мутация поликлональной гипофизарной ткани. Эта мутация сопровождается мутацией в исходных клетках, например аллельной потерей в 11q13 у 28 % больных с кортикотропиномой. Особое место туморогенезе АГ принадлежит VEGF, TGF, интерлейкин-1, интерлейкин-6, фактор, подавляющий лейкемию, грелин. При нарушении их функций происходит неконтролируемое размножению питуицитов. [12]. Также для АГ характерны мутации в генах семейства RAS, отвечающие за ауторегуляции клеточного роста [16]. Изменения в протоонкогене p53 приводит к безостановочному делению питуицита. В нашем исследовании, как показано в таблице 1, у половины обследованных больных выявлены изменения, что проявляется гетерозиготой и мутацией в генах связанных с эндотелиальным ростовым фактором (VEGF) и геном p53.

Таблица 2. Полиморфизм Gln279Arg в гене MMP9 (мутация Ala/Ala)

№		Ф.И.О	Митотический индекс на 100 клеток %	Митотический индекс на 1000 клеток%	Морфологический диагноз
1	17	Б-ая Н.	4.1	41.4	Хромофобная аденома
2	81	Б-ой К.	2.8	28.0	Хромофобная аденома
3	49	Б-ой А. (продол.рост)	7.8	78.0	Хромофобная аденома
4	39	Б-ая Г.	2.2	22.0	Хромофобная аденома
5	82	Б-ая Д.	2.4	24.8	Хромофобная аденома
6	21	Б-ая И.	6.3	63.7	Хромофобная аденома
7	64	Б-ой О. (продол.рост)	4.1	41.1	Хромофобная аденома
8	26	Б-ой О. (продол.рост)	3.3	33.1	Хромофобная аденома
9	7	Б-ой Ражабов	2.3	23.5	Эозинофильная аденома гипофиза
10	92	Б-ая С.	5.6	56	Хромофобная аденома
11	8	Б-ая С.	4.2	42	Хромофобная аденома
12	44	Б-ая Ф.	5.1	51.2	Хромофобная аденома
13	37	Б-ая Х.	2.2	22.5	Хромофобная аденома
14	25	Б-ой Х. (продол.рост)	2.3	23.0	Хромофобная аденома
15	40	Б-ая Х.	3.6	36.0	Хромофобная аденома
16	70	Б-ой Ш. (продол.рост)	2.7	27.0	Хромофобная аденома
17	3	Б-ая Р. (продол.рост)	8.8	88.0	Хромофобная аденома
18	50	Б-ая Б. (продол.рост)	7.7	77.1	Хромофобная аденома
19	53	Б-ой К. (продол.рост)	6.7	67.0	Хромофобная аденома
20	57	Б-ая Абдуллаева	4.1	41.0	Хромофобная аденома

При выявлении атипичии клеток питуицитов, отмечается повышенный митотический индекс, что предполагает агрессивное поведение опухоли [18]. Более точно митотический индекс характеризует Ki-67. При проведении иммуногистохимии, у больных с АГ в питуацитах выявлено высокое содержание Ki-67 [7, 20]. Этот белок, активной фазе клеточного цикла, экспрессируется во всех делящихся клетках и отсутствует в клетках находящихся в стадии покоя [3, 5, 19]. Ki-67 является специфическим маркером пролиферации. С его помощью определяют ростовую фракцию опухоли [19]. По некоторым публикациям, есть данные, что Ki-67 определяется в инвазивных аденомах гипофиза значительно чаще, чем в неинвазивных. Больше всего он выявляется в рецидивных опухолях [7, 20]. По нашим данным, выявлен повышенный митотический индекс у 25 % больных, хотя гистологические исследования констатировали доброкачественную опухоль. Учитывая малую выборку проведенных исследований, с учетом данных молекулярно-генетических исследований, можно предположить, что взаимосвязь присутствует и необходимо в дальнейшем продолжить эти исследования, с

добавлением иммуногистохимии аденом гипофиза.

Выводы: 1. У половины из обследованных нами 92 больных, при молекулярно-генетическом исследовании выявлены изменения, что проявляется гетерозиготой и мутацией в Gln279Arg в гене MMP9, C936T в гене VEGFA, C-634G в гене VEGFA, C/T в гене TP53_2, Pro72Arg в гене TP53. 2. У 25 % пациентов с хромофобной аденомой гипофиза выявлен высокий митотический индекс, из которых у 4 пациентов отмечался продолженный рост опухоли и они были оперированы повторно.

Литература:

1. Автандилов Г.Г. Основы количественной патологической анатомии. /Г.Г. Автандилов. – М., 2002. – 240 с.
2. Генри М. Кроненберг, Шломо Мелмед, Кеннет С. Полонски, П. Рид Ларсен. Эндокринология: Пер. с англ. / Под ред.И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. — М.: ООО «Рид Элсивер», 2010. — 427 с.
3. Короленкова Л.И., Степанова Е.В., Ермилова В.Д. и др. Экспрессия Ki-67, тимидин фосфорилазы (ТФ) и PTEN в интраэпителиальных неоплазиях

ях шейки матки // *Вопр. онкол.* — 2011. — № 2. — С. 199-203.

4. Мамедова Е.О., Пржиялковская Е.Г., Пигарова Е.А., и соавт. Аденомы гипофиза в рамках наследственных синдромов. *Проблемы Эндокринологии*, 4, 2014.51-59.

5. Пальцев М.А. Молекулярные основы апоптоза // *Вест.РАМН.* — 2002. — Т. 72, № 1. — С. 13-21.

6. Халимова З.Ю., Урманова Ю.М., Файзуллаев Р.Б. с соавт. Современные направления в патогенезе, диагностике и прогнозировании неактивных аденом гипофиза. *Международный эндокринологический журнал*. № 3(51). 2013. 58-66.

7. Мацко Д.Е. *Нейрохирургическая патология. Руководство.* / СПб: ФГБУ «РНХИ им проф. А.Л. Поленова» МЗ России, 2012. — 408 с.

8. Asa SL, Ezzat S. The Pathogenesis of Pituitary Tumors. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*. 2009;4(1):97-126.

9. Davis, Farrell W, Clayton R. Pituitary tumours. *Reproduction*. 2001;121(3):363-371.

10. Daly AF et al High Prevalence of Pituitary Adenomas: A Cross-Sectional Study in the Province of Liege, Belgium. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006;91(12):4769-4775.

11. Ezzat S, Asa SL, Couldwell WT, Barr CE, Dodge WE, Vance ML, et al. The prevalence of pituitary adenomas. *Cancer*. 2004;101(3):613-619.

12. Elston MS, McDonald KL, Clifton-Bligh RJ, Robinson BG. Familial pituitary tumor syndromes. *Nature Reviews Endocrinology*. 2009;5(8):453-461.

13. Fernandez A, Karavitaki N, Wass JAH. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clinical Endocrinology*. 2010;72(3):377-382.

14. Gadelha MR, et al Genetics of Pituitary Adenomas. 2013;41:111-140. Doi: 10.1159/000345673.

15. Hernandez-Ramirez LC, Korbonits M. Familial pituitary adenomas. In: Laws ER, Ezzat S, Asa SL, Rio ML, Michel L and Knutzen R, editors. *Pituitary Disorders: Diagnosis and Management*. 1st ed. John Wiley & Sons. 2013;87-110.

16. Horvath A, Stratakis CA. Clinical and molecular genetics of acromegaly: MEN1, Carney complex, McCune–Albright syndrome, familial acromegaly and genetic defects in sporadic tumors. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2008;9(1):1-11.

17. Shen A.J.J et al. Insights into pituitary tumorigenesis: from Sanger sequencing to next-generation sequencing and beyond. *Expert review of endocrinology & metabolism*. 3. 2019. P.1-20.

18. Lee M, Pellegata NS. Multiple Endocrine Neoplasia Type 4. 2013;41:63-78.

19. Kruse A.J., Baak J.P.A., Janssen E.A. et al. Ki67 predicts progression in early CIN: validation of a

multivariate progression risk model // *Cell. Oncol.* — 2004. — Vol. 26. — P. 13-20.

20. Monson J.P. The epidemiology of endocrine tumors // *Endocrine-Related Cancer*. — 2000. — Vol. 7. — P. 29-36.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С АДЕНОМАМИ ГИПОФИЗА, ПЕРЕНЕСШИХ ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Тухтамуродов Ж.А., Кариев Г.М., Бабаханов Б.Х., Якубов Ж.Б., Бекназаров Х.Ж., Мамадалиев Д.М., Ходжиметов Д.Н.

Резюме. Цель исследования - выявить молекулярно-генетические и патоморфологические изменения у больных с аденомами гипофиза, перенесших хирургическое лечение. *Материалы и методы.* Выполнено молекулярно-генетическое исследование у 92 больных с аденомами гипофиза с изучением полиморфизма Gln279Arg в гене MMP9, C936T в гене VEGFA, C-634G в гене VEGFA, C/T в гене TP53_2, Pro72Arg в гене TP53 при помощи проведения цепной полимеразной реакции, а также патоморфологическое исследование операционного материала у 20 пациентов, перенесших трансназальное удаление опухолей ХСО головного мозга. *Результаты.* По полученным данным выявлено, что при изучении полиморфизма в Gln279Arg в гене MMP9 мутация у 25 % больных, гетерозигота у 30,4 % больных; при анализе полиморфизма C936T в гене VEGFA – гетерозигота выявлена у 27,2 % больных; при анализе полиморфизма C-634G в гене VEGFA – у 6,6 % мутация, у 25% - гетерозигота; при анализе полиморфизма C/T в гене TP53_2 – у 1,1 % мутация, у 2,2 % - гетерозигота; при анализе полиморфизма Pro72Arg в гене TP53 – мутация у 14,2 %, гетерозигота у 45,6 % больных. В результате патоморфологического исследования 20 больных, имеющих мутации Gln279Arg в гене MMP9 установлено, что у 95 % - хромофобная аденома гипофиза, у 5 % - эозинофильная аденома гипофиза, у 5 больных был отмечен высокий митотический индекс, выше 60, а у остальных он был не высокий. Однако нужно отметить, что у 4 больных с высоким митотическим индексом был продолженный рост опухоли и они перенесли повторную операцию. Заключение. У половины из обследованных нами 92 больных, при молекулярно-генетическом исследовании выявлены изменения, что проявляется гетерозиготой и мутацией в Gln279Arg в гене MMP9, C936T в гене VEGFA, C-634G в гене VEGFA, C/T в гене TP53_2, Pro72Arg в гене TP53. У 25 % пациентов с хромофобной аденомой гипофиза выявлен высокий митотический индекс, из которых у 4 пациентов отмечался продолженный рост опухоли, и они были оперированы повторно.

Ключевые слова: *хиазмально-селлярная область головного мозга (ХСО), аденома гипофиза (АГ), гормонально-активная аденома гипофиза (ГААГ), гормонально-неактивная аденома гипофиза (ГНАГ), множественная эндокринная неоплазия 1-го типа (МЭН 1), множественная эндокринная неоплазия 4-го типа (МЭН 4), сосудистый эндотелиальный ростовой фактор (VEGF), эпидермальный фактор роста (TGF).*