



Оригинальные работы / Original papers

© Коллектив авторов, 2017 г.
УДК 616.43-006.55:577.214.6

О. М. Распопова¹, Л. Б. Митрофанова^{1*}, Б. Э. Гальковский¹, У. А. Цой¹,
Е. Н. Гринева¹, А. А. Пальцев¹, В. Р. Родичкина²

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д. О. Отта», Санкт-Петербург, Россия

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ РОЛИ ФАКТОРА ТРАНСКРИПЦИИ NEUROD1 В РАЗЛИЧНЫХ ТИПАХ АДЕНОМ ГИПОФИЗА

РЕЗЮМЕ

Сведения о роли факторов транскрипции в патогенезе аденом гипофиза крайне противоречивы.

Целью исследования явилось изучение роли фактора транскрипции NeuroD1 в различных типах аденом гипофиза.

Материал и методы. Выполнено сравнительное клиничко-морфологическое исследование с иммуногистохимическим анализом и конфокальной микроскопией экспрессии фактора транскрипции NeuroD1 6 гормонов аденогипофиза и Ki-67 в 40 различных аденомах гипофиза и 9 нормальных аденогипофизах.

Результаты исследования. NeuroD1 экспрессировался во всех случаях и типах аденом, уровень его экспрессии в 40 аденомах достоверно отличался от такового в нормальном гипофизе ($p=0,006$), при этом NeuroD1 во всех опухолях был выше, чем в норме.

Заключение. NeuroD1 играет одну из ключевых ролей в патогенезе аденом гипофиза вне зависимости от их гормонального статуса.

Ключевые слова: аденомы гипофиза, иммуногистохимическое исследование, конфокальная микроскопия, фактор транскрипции NeuroD1

Распопова О. М., Митрофанова Л. Б., Гальковский Б. Э., Цой У. А., Гринева Е. Н., Пальцев А. А., Родичкина В. Р. Клиничко-морфологическое исследование роли фактора транскрипции NeuroD1 в различных типах аденом гипофиза. Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2017; 24 (3): 40 – 47. DOI: 10.24884/1607-4181-2017-24-3-40-47.

* **Автор для связи:** Любовь Борисовна Митрофанова, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова», ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197143. E-mail: lubamitr@yandex.ru.

© Composite authors, 2017
UDC 616.43-006.55:577.214.6

О. М. Raspopova¹, L. B. Mitrofanova^{1*}, B. E. Galkovsky¹, U. A. Tsoy¹, U. N. Grineva¹,
A. A. Palcev¹, V. R. Rodichkina²

¹ Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia

² Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, St. Petersburg, Russia

CLINICAL AND MORPHOLOGICAL RESEARCH INTO THE ROLE OF THE TRANSCRIPTION FACTOR NEUROD1 IN VARIOUS TYPES OF PITUITARY ADENOMAS

ABSTRACT

The role of transcription factors in the pathogenesis of pituitary adenomas is extremely controversial.

The aim of the study was to investigate the role of the transcription factor Neuro D1 in various types of pituitary adenomas.

Materials and methods. A comparative clinico-morphological study was carried out with immunohistochemical analysis and confocal microscopy of the expression of the transcription factor NeuroD1, six adenohypophysis hormones and Ki-67 in 40 pituitary adenomas and 9 normal pituitary glands.

Results. NeuroD1 was expressed in all cases and types of adenomas. The expression level of the transcription factor in adenomas was significantly different from that in the normal pituitary gland ($p = 0.006$). The average number of cells with expression of NeuroD1 in all tumors was higher than in the normal pituitary gland.

Conclusion. NeuroD1 plays one of the key roles in the pathogenesis of pituitary adenomas, regardless of their hormonal status.

Key words: pituitary adenomas, immunohistochemical examination, confocal laser microscopy, transcription factor NeuroD1

Raspopova O. M., Mitrofanova L. B., Galkovsky B. E., Tsoy U. A., Grineva E. N., Palcev A. A., Rodichkina V. R. Clinical and morphological research into the role of the transcription factor NeuroD1 in various types of pituitary adenomas. The Scientific Notes of IPP-SPSMU. 2017;24(3):40–47. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2017-24-3-40-47.

* **Corresponding author:** Lubov B. Mitrofanova, Almazov National Medical Research Centre, Akkuratova street, 2, St. Petersburg, Russia, 197143. E-mail: lubamitr@yandex.ru.

ВВЕДЕНИЕ

Аденомы гипофиза составляют 15–20 % от всех интракраниальных опухолей, выявляются в 25 % аутопсийных исследований у взрослых пациентов, имеют различные клинические проявления, зависящие от пролиферативной и гормональной активности. По гормональному профилю аденомы гипофиза делят на пролактиномы, соматотропиномы, кортикотропиномы, гонадотропиномы, тиреотропиномы, плюригормональные и двойные (2 различные аденомы в гипофизе), а также нулевоклеточные [1]. К нулевоклеточным относят опухоли без иммуногистохимической экспрессии гормонов. Основным методом лечения на сегодняшний день является хирургический – транссфеноидальная резекция. Однако, несмотря на лечение, аденомы гипофиза часто рецидивируют.

В последние годы существенно изменилось представление о клеточной и молекулярной биологии опухолей гипофиза. Известно, что транскрипционные факторы (ФТ) регулируют трансформацию клеток-предшественников питуцитов в зрелые секреторные клетки во время эмбриогенеза [2, 3]. Эти исследования выполнены в основном на животных. К ФТ относят Prop-1, Pit-1, Pitx-1, NeuroD1, SF1, Gata2, Rpx/Hes1, Pitx1, Ptx2, Lhx3/LIM3/P-Lim и др. Сведения о них в патогенезе различных аденом гипофиза человека единичные и крайне противоречивые. На сегодняшний день с определенной точностью известно лишь влияние ФТ Pit1. Считается, что он участвует в дифференцировке и поддержании пула соматотропных, тиреотропных и пролактин-секретирующих клеток. Мутации в этом гене приводят к нарушению продукции данных гормонов. В нормальном гипофизе Pit-1 важен для поддержания пролиферации клеток, но его гиперсекреция индуцирует клеточную смерть [4, 5]. Выделены Pit-1-зависимые и независимые аденомы [6].

Известно, что ФТ NeuroD1 участвует в формировании кортикотрофов. Кортикотрофы – это первые клетки, которые дифференцируются в гипофизе [7]. Для семейства NeuroD были выделены три изоформы – NeuroD1, NeuroD2 и NeuroD3. NeuroD1 и D2 первоначально вырабатываются во время эмбриогенеза, оставаясь во взрослой нервной системе, в отличие от NeuroD3, который экспрессируется кратковременно только на 9–10-й неделе гестации. Семейство NeuroD также секретируется в примитивных нейроэктодермальных опухолях. NeuroD1 был выделен из эндокринных

клеток поджелудочной железы, где обозначается как BETA2 (b-клетка транс-активатор E-box 2), специфичный для гена ФТ инсулина. Мыши с мутацией NeuroD1 умирают вскоре после рождения из-за тяжелого неонатального диабета. Известен его синергизм с другим ФТ Pitx1 [8]. В настоящее время роль NeuroD1 в патогенезе аденом гипофиза и нормальном гипофизе (НГ) взрослого человека еще плохо изучена. Большинство публикаций о его экспрессии в опухолях противоречивы. Продолжается поиск прогностических критериев для аденом.

Цель исследования – изучение роли фактора транскрипции NeuroD1 в различных типах аденом гипофиза.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Были исследованы истории болезни и операционный материал хиазмально-селлярной области 318 пациентов с клиническим диагнозом аденомы гипофиза при транссфеноидальной резекции. При гистологическом исследовании в 285 случаях был поставлен диагноз аденомы гипофиза, в 9 – краниофарингиомы, в 5 – менингиомы, в 5 – кисты кармана Ратке, в 4 – коллоидной кисты, в 4 – аутоиммунного лимфоцитарного гипофизита, в 1 – изолированного саркоидоза гипофиза, в 1 – карциномы гипофиза, в 1 – зернистоклеточной опухоли, в 1 – кавернозной гемангиомы, в 1 – метастаза рака предстательной железы и в 1 – В-крупноклеточной лимфомы. Было отобрано 40 случаев аденом гипофиза (7 плюригормональных, 8 кортикотропином, 8 маммосоматотропином, 4 пролактиномы, 5 гонадотропином, 8 нулевоклеточных) и 9 НГ пациентов, умерших от сердечно-сосудистой и онкологической патологии. Возраст пациентов с аденомами гипофиза составил от 14 до 74 лет, средний – $52 \pm 15,3$ года, из них 25 женщин и 14 мужчин. Средний возраст группы контроля (НГ) составил $58 \pm 11,7$ года, от 33 до 73 лет, из них 5 женщин и 4 мужчины. Гистологическое исследование включало окраску гематоксилином-эозином и серебрение по Gordon – Sweet. Иммуногистохимическое исследование проводилось во всех случаях с антителами к 6 гормонам аденогипофиза (соматотропному гормону (СТГ), пролактину (ПРЛ), тиреотропному гормону (ТТГ), аденокортикотропному гормону (АКТГ), лютеинизирующему гормону (ЛГ), фолликулостимулирующему гормону (ФСГ), Ki-67 и ФТ NeuroD1). Иммуногистохимическое окрашивание с двойной меткой (коктейль СТГ/NeuroD1 и/или ПРЛ/NeuroD1) использо-

валось в 2 случаях плюригормональных аденом, в 2 – пролактином, 2 – маммосоматотропином. В 2 случаях маммосоматотропином проводилась конфокальная лазерная сканирующая микроскопия на Olympus FV1000D (Япония) с сочетанием тех же первичных антител (коктейль СТГ/NeuroD1 и ПРЛ/NeuroD1). В качестве вторичных антител использовались Alexa Fluor 647® (Abcam, UK), Alexa Fluor 488® (Abcam, UK). Срезы контрастировали с DAPI (appliChem). В качестве отрицательного контроля при каждой иммуногистохимической реакции использовалась скелетная мышца. Морфометрический анализ проводился с помощью анализатора изображения LeicaScopeM (Россия). Определялось среднее относительное количество клеток с экспрессией гормонов и NeuroD1 (отношение числа клеток с экспрессией антигена к общему числу питуицитов) в 10 полях зрения при $\times 400$ в каждом препарате. Для унификации данных об уровне гормонов в крови был введен коэффициент, который рассчитывался как отношение уровня гормона в крови к его максимальному нормальному значению для пациента данного пола и возраста в данной лаборатории. Статистический анализ проводился с помощью программы «Statistica v.10». При оценке достоверности различий между группами использовались методы непараметрической статистики ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При гистологическом исследовании все гормонально-активные опухоли имели сходное строение, были представлены солидными полями однотипных крупных округлых клеток. Митозы не определялись.

По данным магнитно-резонансной томографии, средние размеры плюригормональных аденом были $14 \times 14 \times 12$ мм. В плюригормональных аденомах была выявлена экспрессия всех шести гормонов в цитоплазме, а NeuroD1 – в ядрах. Причем среднее количество клеток с экспрессией АКТГ и ПРЛ было более 10 % (таблица). ФТ определялся во всех случаях. При проведении иммуногистохимического исследования с двойной меткой была выявлена ко-экспрессия ПРЛ и NeuroD1, СТГ и NeuroD1 в одних и тех же клетках. Средний уровень пролиферативной активности составил по Ki-67 $1,4 \pm 1,2$ % (от 0,1 до 3,3 %).

По данным магнитно-резонансной томографии, средние размеры кортикотропином были $25 \times 23 \times 23$ мм. В кортикотропиномах среднее количество клеток с экспрессией АКТГ было $51,1 \pm 17,4$ %, в единичных клетках наблюдалась экспрессия ПРЛ, экспрессии остальных гормонов не наблюдалось. ФТ NeuroD1 определялся во всех случаях. Средний уровень пролиферативной активности по Ki-67 составил $0,8 \pm 0,6$ % (от 0,1 до 1,7 %).

По данным магнитно-резонансной томографии, средние размеры пролактином были $25 \times 25 \times 24$ мм. В пролактиномах среднее количество клеток с экспрессией ПРЛ составило $45,8 \pm 5,6$ %, в единичных клетках наблюдалась экспрессия АКТГ и СТГ. ФТ NeuroD1 определялся во всех случаях. При проведении иммуногистохимического исследования с двойной меткой была выявлена ко-экспрессия ПРЛ и NeuroD1. Ki-67 составил 3 ± 2 % (0,8 – 4,6 %).

По данным магнитно-резонансной томографии, средние размеры маммосоматотропином были $22 \times 16 \times 19$ мм. В маммосоматотропиномах средний уровень экспрессии ПРЛ составил $50,0 \pm 10,3$ %, а СТГ – $30,2 \pm 8,8$ %. Экспрессии остальных гормонов

Средние показатели экспрессии гормонов и NeuroD1

The average relative number of cells with expression of hormones and NeuroD1 in the pituitary adenomas and normal pituitary gland

Аденомы и нормальный гипофиз	АКТГ _{сред/} min – max, %	ПРЛ _{сред/} min – max, %	СТГ _{сред/} min – max, %	ФСГ _{сред/} min – max, %	ЛГ _{сред/} min – max, %	ТТГ _{сред/} min – max, %	NeuroD1 _{сред/} min – max, %
Плюригормональные аденомы	$21,2 \pm 24,8 / 5 - 76$	$20,6 \pm 12,3 / 3,8 - 45,1$	$4,2 \pm 3,6 / 1,3 - 10$	$0,2 \pm 0,3 / 0 - 0,9$	$1,9 \pm 2,7 / 0 - 7,2$	$0,8 \pm 1,8 / 0 - 5$	$89,4 \pm 13,4 / 69,9 - 99,5$
Нулевоклеточные аденомы	0	0	0	0	0	0	$94,1 \pm 5,8 / 85,1 - 98,8$
Кортикотропиномы	$51,1 \pm 17,4 / 21 - 78$	$0,7 \pm 0,7 / 0,1 - 1,8$	0	0	0	0	$94,9 \pm 4,1 / 87,8 - 99,7^*$
Пролактиномы	$0,05 \pm 0,08 / 0 - 0,2$	$45,8 \pm 5,6 / 40 - 55$	$0,03 \pm 0,04 / 0,04 - 0,1$	0	0	0	$98,9 \pm 0,6 / 98,2 - 99,3$
Маммосоматотропиномы	0	$50,0 \pm 10,3 / 33,0 - 61,2$	$30,2 \pm 8,8 / 18,5 - 41,1$	0	0	0	$97,4 \pm 2,6 / 92,9 - 99,7^*$
Гонадотропиномы	0	0	0	$12,8 \pm 14,4 / 0,2 - 35,3$	$24,0 \pm 14,5 / 10,5 - 45,8$	0	$99,2 \pm 0,4 / 98,8 - 99,8^*$
Нормальный гипофиз	$44,7 \pm 10,0 / 34,7 - 54,6$	$52,2 \pm 4,6 / 47,6 - 56,8$	$46,3 \pm 13,1 / 33,2 - 59,4$	$52,3 \pm 7,5 / 44,8 - 59,7$	$18,7 \pm 3,6 / 15,1 - 22,2$	$31,1 \pm 8,6 / 22,5 - 39,6$	$67,8 \pm 23,3 / 14 - 90^*$

* – статистически достоверные различия в показателях NeuroD1 между нормальным гипофизом и различными аденомами.

не наблюдалось. ФТ NeuroD1 определялся во всех случаях. При проведении иммуногистохимического исследования с двойной меткой и конфокальной микроскопии (рис. 1 – 3*) была выявлена ко-экспрессия ПРА и NeuroD1, СТГ и NeuroD1 в одних и тех же клетках. Уровень Ki-67 – $1 \pm 0,5\%$ (0,3 – 1,9 %).

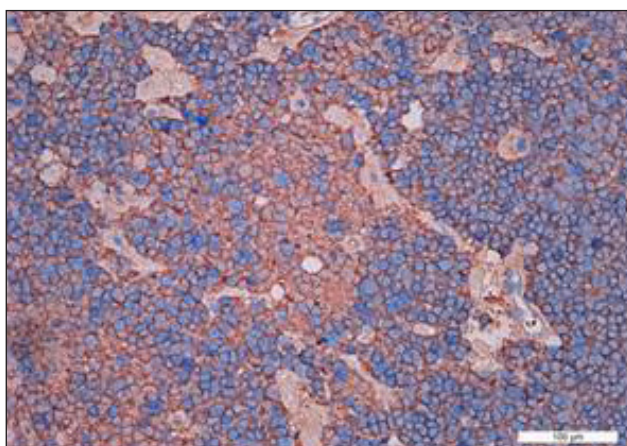
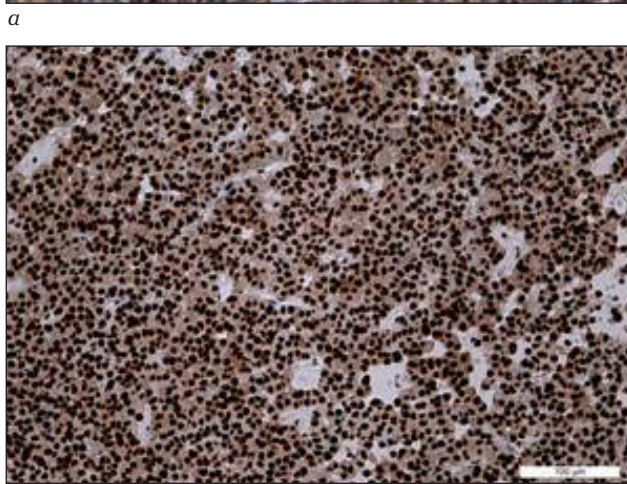
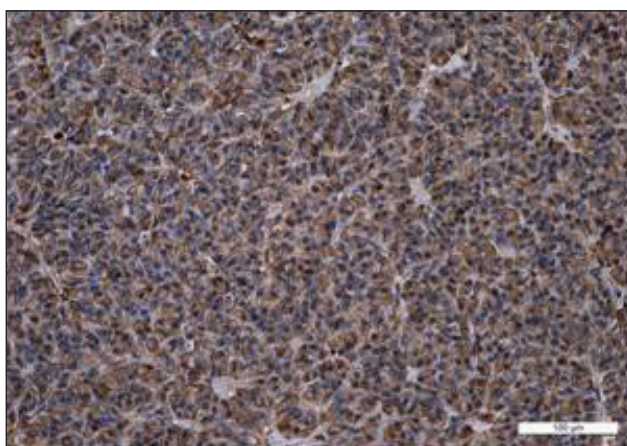
По данным магнитно-резонансной томографии, средние размеры гонадотропином были $23 \times 25 \times 27$ мм. В гонадотропиномах наблюдался относительно низкий средний уровень экспрессии ЛГ и ФСГ (до 46 %). Секрети остальных гормонов не определялось. ФТ NeuroD1 определялся во всех случаях. Ki-67 составил $1,1 \pm 1\%$ (0,3 – 2,9 %).

По данным магнитно-резонансной томографии, средние размеры нулевоклеточных аденом гипофиза были максимальными относительно других подгрупп и составили $33 \times 31 \times 31$ мм. В этой группе 3 опухоли были макроаденомами (более 1,0 см в одном из измерений) и 3 – гигантскими (более 4,0 см в одном из измерений). При гистологическом исследовании нулевоклеточные аденомы состояли из однотипных монотипных мелких округлых клеток, формирующих периваскулярные розетки и железистоподобные структуры. Митозов в нулевоклеточных аденомах не было обнаружено. Экспрессии гормонов не наблюдалось, Ki-67 был $2,1 \pm 1,1$ (0,8 – 3,8 %). Среднее количество клеток, экспрессирующих NeuroD1, было $94,1 \pm 5,8$ (от 85,1 до 98,8 %). ФТ был выявлен во всех случаях.

Во всех 9 нормальных гипофизах передняя доля была представлена классическими аденомерами, которые хорошо визуализировались при серебрении. Одни и те же клетки экспрессировали от трех до шести гормонов гипофиза и NeuroD1 во всех случаях. Уровень экспрессии NeuroD1 в НГ был достоверно ниже, чем во всех 40 аденомах ($p = 0,006$). Были выявлены достоверные различия по среднему количеству питуицитов с экспрессией NeuroD1 между НГ и гонадотропиномами, маммосоматотропиномами, кортикотропиномами и нулевоклеточными аденомами (соответственно $p = 0,037$, $p = 0,019$, $p = 0,019$ и $p = 0,019$).

При проведении корреляционного анализа между уровнем экспрессии NeuroD1, гормонов и Ki-67 в гипофизе не было выявлено достоверной связи. Между уровнем экспрессии гормонов питуицитами и уровнем гормонов в крови была выявлена умеренная корреляционная связь ($r = 0,32$, $p < 0,05$), а отдельно по АКТГ – сильная связь ($r = 0,66$, $p < 0,05$).

NeuroD1 был обнаружен во всех типах аденом, а не только в кортикотропиномах, что противоречит ряду исследований опухолей и многочисленным схемам эмбриогенеза гипофиза [9 – 11]. В то же время экспрессия NeuroD1 была выявлена в нулевоклеточных аденомах [12]. E. Ferretti et al. [13]



в

Рис. 1. Маммосоматотропинома гипофиза, М., 52 года: а – экспрессия соматотропного гормона в цитоплазме опухолевых клеток, $\times 200$; б – экспрессия NeuroD1 в ядрах опухолевых клеток, $\times 200$; в – иммуногистохимическое исследование с двойной меткой; коэкспрессия соматотропного гормона (красное окрашивание цитоплазмы) и NeuroD1 (синее окрашивание ядра) в одних и тех же клетках, $\times 200$
 Fig. 1. The mammosomatotropinoma of the pituitary gland, M., 52 years old: а – the expression of GH in the cytoplasm of tumor cells, $\times 200$; б – the expression of NeuroD1 in the nuclei of tumor cells, $\times 200$; в – the immunohistochemical study with a double label; the co-expression of GH (red staining of the cytoplasm) and NeuroD1 (blue staining of the nucleus) in the same cells, $\times 200$

* Цветное исполнение рис. 1 – 3 см. на сайте: <http://www.sci-notes.ru/jour/index>. – Ред.

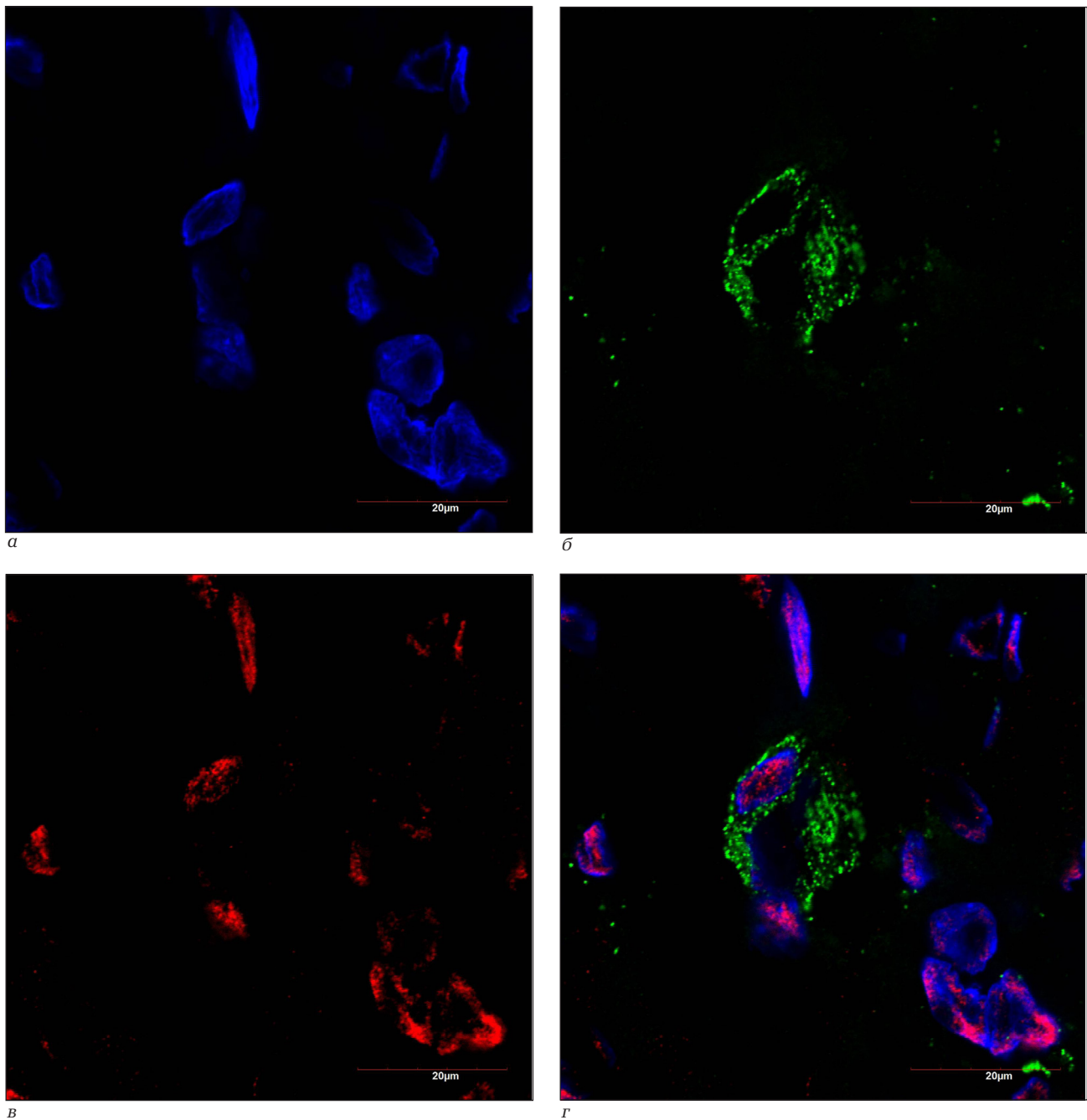


Рис. 2. Лазерная конфокальная микроскопия. Маммосоматотропинома гипофиза, М., 48 лет: *а* – контрастирование ядер опухолевых клеток DAPI (синий цвет); *б* – экспрессия пролактина в цитоплазме клеток (зеленый цвет); *в* – экспрессия NeuroD1 в ядрах клеток (красный цвет); *г* – коэкспрессия пролактина и NeuroD1 в одних и тех же клетках, $\times 1800$

Fig. 2. The Laser Confocal Microscopy. The mammosomatotropinoma of the pituitary gland, M., 48 years old: *a* – the contrasting of the nuclei of tumor cells with DAPI (blue); *б* – the prolactin expression in the cytoplasm of cells (green color); *в* – the expression of NeuroD1 in the nuclei of cells (red color); *г* – the co-expression of prolactin and NeuroD1 in the same cells, $\times 1800$

обнаружили NeuroD1 во всех видах, но не во всех случаях аденом гипофиза. G. Roulin et al. [14] выявили NeuroD1 в клетках, не секретирующих АКТГ в нормальном аденогипофизе. Результаты этого исследования поддерживают гипотезу экспрессии NeuroD1 ранними стволовыми клетками гипофиза, а их наличие в аденомах, не экспрессирующих АКТГ, объясняется де-дифференцировкой этих клеток. Т. Takiguchi et al. обнаружили значимую

экспрессию мРНК как NeuroD1, так и Pit-1 в плюригормональной аденоме, секретирующей АКТГ и СТГ [15]. Все эти данные говорят о более широкой роли NeuroD1, чем участие в формировании кортикотрофов. Они также объясняют экспрессию этого ФТ во всех типах аденом гипофиза, выявленную в нашем исследовании.

Следует отметить, что так же, как и в нашей работе, более высокие уровни экспрессии NeuroD1

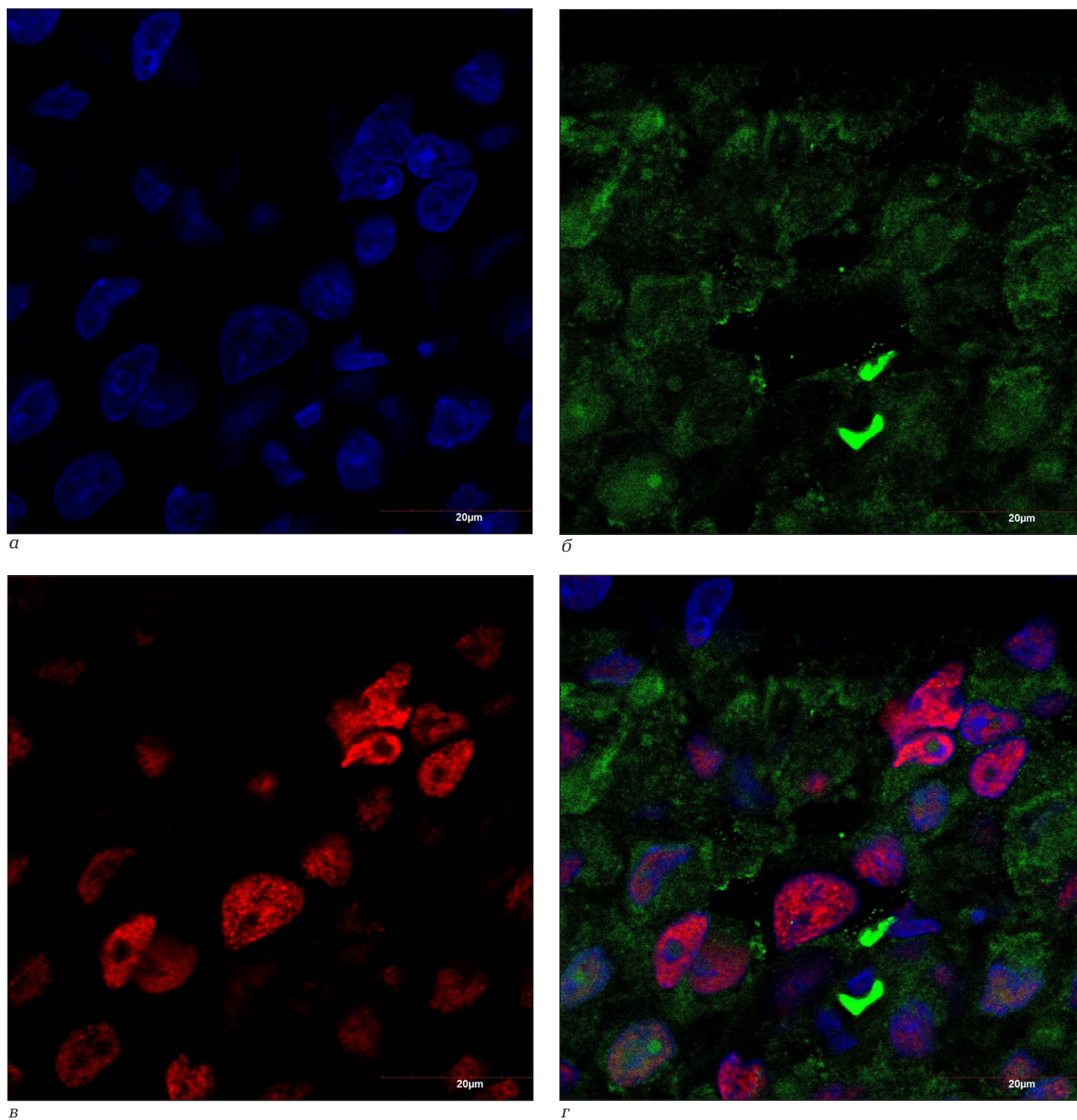


Рис. 3. Лазерная конфокальная микроскопия. Маммосоматотропинома гипофиза, М., 48 лет: а – контрастирование ядер опухолевых клеток DAPI (синий цвет); б – экспрессия соматотропного гормона в цитоплазме клеток (зеленый цвет); в – экспрессия NeuroD1 в ядрах клеток (красный цвет); г – коэкспрессия соматотропного гормона с NeuroD1 в одних и тех же клетках, $\times 1800$

Fig. 3. The Laser Confocal Microscopy. The mammosomatotropinoma of the pituitary gland, M., 48 years old: a – the contrasting of the nuclei of tumor cells with DAPI (blue); b – the GH expression in the cytoplasm of cells (green color); c – The expression of NeuroD1 in the nuclei of cells (red color); d – the co-expression of GH and NeuroD1 in the same cells, $\times 1800$

в аденомах, чем в НГ, были показаны в исследовании A. Fratticci et al. [16]. Такие значимые различия в урнях экспрессии NeuroD1 между аденомой и нормой могут свидетельствовать о его значимой роли в туморогенезе.

О широкой роли NeuroD1 говорит взаимосвязь экспрессии этого ФТ с экспрессией АКТГ, как в опухолях гипофиза, так и в нормальном гипофизе.

Экспрессия NeuroD1 была значительно выше в «молчащих» кортикотропиномах [17].

NeuroD1 секретируется не только в гипофизе, но и в клетках – предшественниках поджелудочной железы, впоследствии дифференцирующихся в клетки эндокринной части [18, 19], и в клетках нейроэктодермы [20]. Более того, этот фактор участвует в активации различных генов эндокрин-

ных, энтероэндокринных и нейроэндокринных клеток во взрослом организме, вырабатывающих инсулин-1 [21, 22], глюкокиназу [23], секретин [24] и рецептор инозитол 1,4,5-трифосфата (IP3R1) [25]. NeuroD1 также играет важную роль в дифференцировке, морфогенезе и поддержании жизнедеятельности клеток центральной нервной системы [26].

Широкий диапазон функций NeuroD1, по литературным данным, говорит о значимости этого ФТ, а стабильно высокие уровни его экспрессии в аденомах гипофиза всех типов позволяют рассматривать создание ингибитора NeuroD1 (с целью снижения экспрессии этого ФТ до уровня в НГ) в качестве таргетного препарата для лечения агрессивных и рецидивирующих нейроэндокринных опухолей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

NeuroD1 экспрессируется в плюригормональных и нулевоклеточных аденомах, кортикотропиномах, пролактиномах, маммосоматотропиномах, гонадотропиномах и в нормальном гипофизе взрослого человека. При этом уровень экспрессии ФТ достоверно выше в аденомах. На наш взгляд, NeuroD1 играет одну из ключевых ролей в патогенезе аденом гипофиза вне зависимости от их гормонального статуса. Уровень пролиферативной активности опухолевых питуицитов по Ki-67 не зависит ни от уровня экспрессии NeuroD1, ни от секреции того или иного гормона.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Conflicts of interest

Authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

- Lloyd R. V., Osamura R. Y., Kloppel G., Rosai J. (Eds.): World Health Organization Classification of Tumors of Endocrine Organs. 4th Edition. — Lyon: IARC Press, 2017. — 355 p.
- Suhardja A., Kovacs K., Rutka J. Role of transcription factors in the pathogenesis of pituitary adenomas: a review // *J. Neurooncol.* — 2001. — № 55. — P. 185–193.
- Asa S. L. Tumors of the pituitary gland. AFIP Atlas of Tumor Pathology. — Washington: ARP Press, 2011. — 283 p.
- Takahashi Y., Bando H., Iguchi G. A Novel Clinical Entity «Anti-PIT-1 Antibody Syndrome» — Autoimmunity against a Transcription Factor // *Rinsho Byori.* — 2015. — № 63 (4). — P. 491–497. PMID: 26536783.
- Jullien N., Roche C., Brue T. et al. Dose-dependent dual role of PIT-1 (POU1F1) in somatolactotroph cell proliferation and apoptosis // *PLoS One.* — 2015. — № 10 (3). — P. e0120010. URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0120010>.
- Mete O., Lopes M. B. Overview of the 2017 WHO Classification of Pituitary Tumors // *Endocr. Pathol.* URL: <https://doi.org/10.1007/s12022-017-9498-z>.
- Al-Brahim N. Y. Y., Asa S. L. My approach to pathology of the pituitary gland // *J. Clin. Pathol.* — 2006. — № 59. — P. 1245–1253.
- Oyama K., Sanno N., Teramoto A. et al. Expression of neuro D1 in human normal pituitaries and pituitary adenomas // *Mod. Pathol.* — 2001. — № 14 (9). — P. 892–829.
- Lloyd R. V., Jin L., Chandler W. F. et al. Pituitary specific transcription factor messenger ribonucleic expression in adenomatous and nontumorous human pituitary tissues // *Lab. Invest.* — 1993. — № 69 (5). — P. 570–575.
- Osamura R. Y., Tahara S., Kurotani R. et al. Contributions of immunohistochemistry and in situ hybridization to the functional analysis of pituitary adenomas // *J. Histochem. Cytochem.* — 2000. — № 48 (4). — P. 445–458.
- Lamolet B., Pulichino A. M., Lamonerie T. et al. A pituitary cell-restricted T box factor, Tpit, activates POMC transcription in cooperation with Pitx homeoproteins // *Cell.* — 2001. — № 104 (6). — P. 849–859.
- Cooper O., Ben-Shlomo A., Bonert V. et al. Silent corticogonadotroph adenomas: clinical and cellular characteristics and long-term outcomes // *Horm. Cancer.* — 2010. — № 1 (2). — P. 80–92.
- Ferretti E., Di Stefano D., Zazzeroni F. et al. Human pituitary tumours express the bHLH transcription factors NeuroD1 and ASH1 // *J. of Endocrinological Investigation.* — 2003. — № 26 (10). — P. 957–965.
- Poulin G., Turgeon B., Drouin J. NeuroD1/beta2 contributes to cell-specific transcription of the proopiomelanocortin gene // *Moll. Cell. Biol.* — 1997. — № 17 (11). — P. 6673–6682.
- Takiguchi T., Koide H., Nagano H. et al. Multihormonal pituitary adenoma concomitant with Pit-1 and Tpit lineage cells causing acromegaly associated with subclinical Cushing's disease: a case report // *BMC Endocr. Disord.* — 2017. — № 17 (1). — P. 54. doi: 10.1186/s12902-017-0203-5.
- Fratticci A., Grieco F. A., Spilioti C. et al. Differential expression of neurogenins and NeuroD1 in human pituitary tumours // *J. Endocrinol.* — 2007. — № 194 (3). — P. 475–484.
- Tateno T., Izumiyama H., Doi M. et al. Differential gene expression in ACTH-secreting and non-functioning pituitary tumors // *Eur. J. Endocrinol.* — 2007. — № 157. — P. 717–724.
- Bell G. I., Polonsky K. S. Diabetes mellitus and genetically programmed defects in beta-cell function // *Nature.* — 2001. — № 414. — P. 788–791.
- Cerf M. E. Transcription factors regulating beta-cell function // *Eur. J. Endocrinol.* — 2006. — № 155. — P. 671–679.
- Lee J. E., Hollenberg S. M., Snider L. et al. Conversion of Xenopus ectoderm into neurons by NeuroD, a basic helix-loop-helix protein // *Science.* — 1995. — № 268. — P. 836–844.
- Malecki M. T., Jhala U. S., Antonellis A. et al. Mutations in NEUROD1 are associated with the development of type 2 diabetes mellitus // *Nat. Genet.* — 1999. — № 23. — P. 323–328.
- Sharma A., Moore M., Marcora E. et al. The NeuroD1/BETA2 sequences essential for insulin gene transcription colocalize with those necessary for neurogenesis and p300/CREB binding protein binding // *Moll. Cell. Biol.* — 1999. — № 19. — P. 704–713.
- Moates J. M., Nanda S., Cissell M. A. et al. BETA2 activates transcription from the upstream glucokinase gene promoter in islet beta-cells and gut endocrine cells // *Diabetes.* — 2003. — № 52. — P. 403–408.
- The basic helix-loop-helix protein BETA2 interacts with p300 to coordinate differentiation of secretin-expressing enteroendocrine cells // *H. Mutoh, F. J. Naya, M. J. Tsai, A. B. Leiter // Genes Dev.* — 1998. — № 12. — P. 820–830.
- Konishi Y., Ohkawa N., Makino Y. et al. Transcriptional regulation of mouse type 1 inositol 1,4,5-trisphosphate receptor gene by NeuroD-related factor // *J. Neurochem.* — 1999. — № 72. — P. 1717–1724.
- Liu M., Pereira F. A., Price S. D. et al. Essential role of BETA2/NeuroD1 in development of the vestibular and auditory systems // *Genes. Dev.* — 2000. — № 14. — P. 2839–2854.

REFERENCES

1. Lloyd R.V., Osamura R.Y., Kloppel G., Rosai J. (Eds): World Health Organization Classification of Tumors of Endocrine Organs, 4th Edition. IARC Press: Lyon; 2017. 355 p.
2. Suhardja A, Kovacs K, Rutka J. Role of transcription factors in the pathogenesis of pituitary adenomas: a review. *J Neurooncol.* 2001; 55: 185–193.
3. Asa S.L. Tumors of the pituitary gland. AFIP Atlas of Tumor Pathology. ARP Press: Washington; 2011. 283c.
4. Takahashi Y, Bando H, Iguchi G. A Novel Clinical Entity «Anti-PIT-1 Antibody Syndrome»-Autoimmunity against a Transcription Factor. *Rinsho Byori.* 2015; 63(4): 491-7 PMID: 26536783
5. Jullien N, Roche C, Brue T et al. Dose-dependent dual role of PIT-1 (POU1F1) in somatolactotroph cell proliferation and apoptosis. *PLoS One.* 2015; 10(3): e0120010. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0120010>.
6. Mete O, Lopes MB. Overview of the 2017 WHO Classification of Pituitary Tumors. *Endocr Pathol.* Published online: 01 august 2017. <https://doi.org/10.1007/s12022-017-9498-z>
7. Al-Brahim N Y Y, Asa S L. My approach to pathology of the pituitary gland. *J Clin Pathol* 2006;59:1245–1253
8. Oyama K, Sanno N, Teramoto A et al. Expression of neuro D1 in human normal pituitaries and pituitary adenomas. *Mod Pathol.* 2001; 14(9): 892-9.
9. Lloyd RV, Jin L, Chandler WF et al. Pituitary specific transcription factor messenger ribonucleic expression in adenomatous and nontumorous human pituitary tissues. *Lab Invest.* 1993; 69(5): 570-5.
10. Osamura RY, Tahara S, Kurotani R et al. Contributions of immunohistochemistry and in situ hybridization to the functional analysis of pituitary adenomas. *J Histochem Cytochem.* 2000; 48(4): 445-58.
11. Lamolet B, Pulichino AM, Lamonerie T et al. A pituitary cell-restricted T box factor, Tpit, activates POMC transcription in cooperation with Pitx homeoproteins. *Cell.* 2001; 104(6): 849-59.
12. Cooper O, Ben-Shlomo A, Bonert V et al. Silent corticogonadotroph adenomas: clinical and cellular characteristics and long-term outcomes. *Horm Cancer.* 2010; 1(2): 80-92.
13. Ferretti E, Di Stefano D, Zazzeroni F, Gallo R, et al. Human pituitary tumours express the bHLH transcription factors NeuroD1 and ASH1. *J. of Endocrinological Investigation.* 2003; 26(10): 957–965.
14. Poulin G, Turgeon B, Drouin J. NeuroD1/beta2 contributes to cell-specific transcription of the proopiomelanocortin gene. *Mol Cell Biol.* 1997; 17(11): 6673-82.
15. Takiguchi T, Koide H, Nagano H, Nakayama A et al. Multihormonal pituitary adenoma concomitant with Pit-1 and Tpit lineage cells causing acromegaly associated with sub-clinical Cushing's disease: a case report. *BMC Endocr Disord.* 2017;17(1):54. doi: 10.1186/s12902-017-0203-5.
16. Fratticci A1, Grieco FA, Spilioti C, Giangaspero F et al. Differential expression of neurogenins and NeuroD1 in human pituitary tumours. *J Endocrinol.* 2007;194(3):475-84.
17. Tateno T, Izumiyama H, Doi M, Yoshimoto T et al. Differential gene expression in ACTH-secreting and non-functioning pituitary tumors. *Eur J Endocrinol.* 2007;157: 717–724.
18. Bell GI, Polonsky KS. Diabetes mellitus and genetically programmed defects in beta-cell function. *Nature* 2001; 414:788–791.
19. Cerf ME. Transcription factors regulating beta-cell function. *Eur J Endocrinol* 2006; 155: 671–679.
20. Lee JE, Hollenberg SM, Snider L, Turner DL et al. Conversion of Xenopus ectoderm into neurons by NeuroD, a basic helix-loop-helix protein. *Science.* 1995; 268:836–844.
21. Malecki MT, Jhala US, Antonellis A, Fields L, et al. Mutations in NEUROD1 are associated with the development of type 2 diabetes mellitus. *Nat Genet.* 1999; 23:323–328.
22. Sharma A, Moore M, Marcora E, Lee JE et al. The Neuro D1/BETA2 sequences essential for insulin gene transcription colocalize with those necessary for neurogenesis and p300/CREB binding protein binding. *Mol Cell Biol.* 1999; 19: 704–713.
23. Moates JM, Nanda S, Cissell MA, Tsai MJ, Stein R. BETA2 activates transcription from the upstream glucokinase gene promoter in islet beta-cells and gut endocrine cells. *Diabetes.* 2003; 52:403–408.
24. Mutoh H, Naya FJ, Tsai MJ, Leiter AB. The basic helix-loop-helix protein BETA2 interacts with p300 to coordinate differentiation of secretin-expressing enteroendocrine cells. *Genes Dev.* 1998;12:820–830.
25. Konishi Y, Ohkawa N, Makino Y, Ohkubo H et al. Transcriptional regulation of mouse type 1 inositol 1,4,5-trisphosphate receptor gene by NeuroD-related factor. *J Neurochem* 1999;72:1717–1724.
26. Liu M, Pereira FA, Price SD, Chu MJ et al. Essential role of BETA2/NeuroD1 in development of the vestibular and auditory systems. *Genes Dev.* 2000;14: 2839–2854.

Дата поступления статьи 21.09.2017

Дата публикации статьи 23.10.2017