

DOI: 10.15690/vramn856

А.С. Луценко, Ж.Е. Белая, Е.Г. Пржихалковская, Г.А. Мельниченко

Эндокринологический научный центр, Москва, Российская Федерация

МикроРНК и их значение в патогенезе СТГ-продуцирующих аденом гипофиза

МикроРНК — это малые некодирующие молекулы РНК, состоящие из 19–25 нуклеотидов, которые осуществляют регуляцию экспрессии генов путем воздействия на матричную РНК. В настоящее время появляется все больше данных о вкладе микроРНК в патогенез различных заболеваний, особенно опухолевых. Изменения в их экспрессии отмечаются при многих патологических состояниях, а устойчивость внеклеточных микроРНК к внешним воздействиям делает их перспективными кандидатами для использования в качестве биомаркеров. Аденомы гипофиза являются частыми интракраниальными образованиями, клиническая картина которых разнообразна и зависит от гормональной активности и особенностей роста опухоли. На дооперативном этапе спрогнозировать агрессивность течения заболевания и оценить возможность применения консервативного лечения бывает тяжело в связи с отсутствием неинвазивных опухолевых биомаркеров. Опубликовано большое количество исследований, посвященных экспрессии микроРНК в аденомах гипофиза с различной гормональной активностью и их связи с патогенетическими механизмами, что отражает интерес к данной области. В данном обзоре подробно рассмотрены результаты исследований по экспрессии микроРНК в СТГ-продуцирующих аденомах гипофиза и их возможная роль в патогенезе акромегалии.

Ключевые слова: микроРНК, акромегалия, аденома гипофиза, октреотид, ланреотид.

(Для цитирования: Луценко А.С., Белая Ж.Е., Пржихалковская Е.Г., Мельниченко Г.А. МикроРНК и их значение в патогенезе СТГ-продуцирующих аденом гипофиза. *Вестник РАМН*. 2017;72 (4):290–298. doi: 10.15690/vramn856)

290

Введение

Эпигенетика — стремительно развивающееся научное направление, изучающее регуляцию экспрессии генов без вмешательства в нуклеотидные последовательности. В настоящее время известно несколько механизмов такой регуляции: ДНК-метилирование, модификации гистонов, ремоделирование хроматина и системы некодирующих молекул РНК [1].

Характеристика микроРНК

Определение

МикроРНК — это малые некодирующие молекулы РНК (длиной 19–25 нуклеотидов), участвующие в посттранскрипционной регуляции экспрессии генов [2]. Первые они были описаны у нематод *Caenorhabditis elegans* в 1997 г. Первая микроРНК у человека — *let-7* — была открыта в 2000 г. В 2007 г. микроРНК впервые обнаружены

в периферической циркуляции [3]. С момента открытия микроРНК у человека было описано более 1500 представителей этого класса молекул: они принимают участие во многих биологических процессах — апоптозе, пролиферации, дифференцировке клеток и метастазировании опухолей [4].

Биогенез

Последовательности, кодирующие микроРНК, расположены по всему геному и делятся на интронные (расположенные внутри белоккодирующих генов) и межгенные [5]. Межгенные последовательности транскрибируются через собственный промотор (РНК-полимеразой II), а интронные — либо промотором гена, в котором они находятся (РНК-полимеразой II), либо через собственный промотор (РНК-полимеразой III) [6].

Биосинтез начинается с транскрипции в ядре и образования первичной микроРНК (*pri*-микроРНК). Первичная микроРНК представлена шпильчатой структурой длиной от двухсот до нескольких тысяч нуклеотидов

A.S. Lutsenko, Z.E. Belaya, E.G. Przhivalkovskaya, G.A. Mel'nichenko

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

MicroRNA: Role in GH-Secreting Pituitary Adenoma Pathogenesis

MicroRNA presents small (19–25 nucleotides long) non-coding RNA molecules which regulate gene expression on post-transcriptional level. Numerous studies revealed microRNA's important role in physiological processes. Moreover, its aberrant expression has been described in many pathological conditions including pituitary tumors. Pituitary adenomas are benign intracranial tumors with various clinical presentations depending on the type of hormone secretion. Prediction of the pituitary adenoma aggressive level and treatment response is challenging due to the lack of reliable clinical predictors or non-invasive biomarkers. MicroRNAs in body fluids could potentially be a minimally invasive biomarker for tumor diagnosis and a predictor of treatment response and prognosis. Some studies reveal that microRNA is specific for a different pituitary adenoma subtypes. In the article, we review existing evidence on microRNA expression in GH-secreting tumors and its possible involvement in pathogenesis of somatotroph tumors.

Key words: microRNA, pituitary adenoma, acromegaly, octreotide, lanreotide.

(For citation: Lutsenko AS, Belaya ZE, Przhivalkovskaya EG, Mel'nichenko GA. MicroRNA: Role in GH-Secreting Pituitary Adenoma Pathogenesis. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2017;72 (4):290–298. doi: 10.15690/vramn856)

[2]. Далее рибонуклеаза III (фермент *Drosha*) разрезает двухцепочечную молекулу *pri*-микроРНК с образованием предшественников микроРНК (*pre*-микроРНК). *Pre*-микроРНК связывается с транспортным белком экспортином 5 и переносится в цитоплазму [7].

В цитоплазме *pre*-микроРНК подвергается процессингу другой рибонуклеазой III — *Dicer*. В результате процессинга образуется дуплекс микроРНК — микроРНК*, который связывается с Ago2 — белком семейства Argonaute. Из двух цепей РНК только одна (ведущая) остается связанной с Ago2, тогда как другая («пассажирская») диссоциирует от комплекса и деградирует. Выбор ведущей цепи определяется структурой дуплекса: большую вероятность остаться в комплексе с Ago2 имеет цепь, несущая неспаренный участок на своем 5'-конце. Комплекс Ago2 с единичной цепью РНК и с белком GW182 обозначается как микроРНК-индуцируемый комплекс (miRNA-induced silencing complex, miRISC) [8].

Сайленсинг генов-мишеней

По разным данным, микроРНК могут регулировать до 30–50% всех белоккодирующих генов путем сайленсинга — подавления экспрессии генов-мишеней без изменения последовательности нуклеотидов [9–11]. Определенная микроРНК потенциально имеет несколько генов-мишеней, а один ген может регулироваться несколькими микроРНК [12].

Регуляция экспрессии основана на связывании miRISC с комплементарными участками 3'- или 5'-нетранслируемых регионов мРНК (3'UTR, 5'UTR) и осуществляется тремя путями — репрессией трансляции, деаденилированием мРНК (при наличии частичной комплементарности seed-региона микроРНК и мРНК) и разрезании мРНК (при полной комплементарности). Все три механизма приводят к снижению трансляции белка-мишени [7, 13].

Поскольку микроРНК в большинстве случаев вызывает деградацию целевой матричной РНК или ингибирование трансляции белка, как правило, наблюдается обратная зависимость между уровнем экспрессии микроРНК и ее мишенями на уровне РНК и белков [14].

Внеклеточные микроРНК

Помимо регуляции внутри клетки микроРНК могут поступать за ее пределы и осуществлять свои функции в других клетках [15]. Они обнаруживаются в различных биологических жидкостях у человека, включая кровь, мочу, слюну, спинномозговую жидкость [16].

Вне клетки микроРНК находятся в крови в различных формах [17–19]:

- в мембранных везикулах (экзосомах, микровезикулах), которые защищают их от циркулирующих рибонуклеаз;
- связанные с транспортными белками, такими как белки семейства Argonaute;
- внутри макромолекулярных комплексов, например в липопротеинах высокой плотности.

В настоящее время назначение экзосом и микровезикул изучено не полностью. По данным имеющихся исследований, экзосомы играют важную роль в межклеточном взаимодействии в рамках реакций иммунитета [20] и в биологии опухолей [21, 22].

Внеклеточные микроРНК относительно устойчивы к внешним воздействиям — ферментному расщеплению, замораживанию и разморозке, колебаниям pH, что открывает возможность их использования в качестве биомаркеров [3, 23].

Определение мишеней микроРНК

Поиск генов-мишеней, по сути, является путем к пониманию функций микроРНК. В алгоритмах определения часто используются расчетные методы (*in silico*), во многом потому что они быстрее и дешевле экспериментальных методов [24].

Расчетные методы

Большинство алгоритмов данной категории основано на поиске комплементарности между искомой микроРНК и 3'-нетранслируемым регионом матричной РНК с учетом seed-региона микроРНК [25]. Наиболее часто применяются следующие инструменты: PicTar, miRanda, TargetScanS, DIANA-microT и RNAhybrid. PicTar и TargetScanS описываются как наиболее точные, частота ложноположительных результатов — около 20–30%. Несмотря на то, что в данных программах используются разные критерии поиска, результаты идентичны в 80–90% случаев [26].

Экспериментальные методы и верификация мишеней

Для экспериментального определения целей и их проверки используется множество методов: Northern blot, гибридизация *in situ*, полимеразная цепная реакция в реальном времени (или количественная ПЦР, Quantitative Polymerase Chain Reaction, qRT-PCR), микроРНК микрочип, секвенирование нового поколения [27].

Для верификации взаимодействия микроРНК и целевой матричной РНК на первом этапе часто используют репортерные гены, кодирующие люциферазу. В большинстве случаев 3'-некодируемый регион предполагаемой цели микроРНК встраивают в репортерный ген. Затем конструкция вместе с пре-микроРНК путем трансфекции попадает в клетку. Если изучаемая микроРНК в сравнении с контрольной микроРНК, не имеющей связи с репортерным геном, изменяет сигнал люциферазы, то распознавание мишени состоялось [28]. При наличии определенных преимуществ данный метод не лишен недостатков, которые могут приводить к ложноположительным и ложноотрицательным результатам: использование фрагмента целевого 3'UTR, возможное воздействие репортерного гена на структуру 3'UTR, а также создание высоких внутриклеточных концентраций комплементарных молекул в ходе трансфекции могут способствовать формированию нефизиологических взаимодействий [29]. Принимая во внимание имеющиеся данные, можно сделать вывод о необходимости подтверждения данных, полученных с помощью репортерных генов.

Если целевой транскрипт регулируется предполагаемой микроРНК, повышение экспрессии данной микроРНК должно приводить к снижению экспрессии целевого гена. Повысить экспрессию микроРНК возможно путем использования пре-микроРНК, вирусных микроРНК, плазмид, кодирующих микроРНК, или применяя клеточные линии, стабильно экспрессирующие повышенное количество микроРНК.

МикроРНК и опухоли

Через воздействие на гены-мишени микроРНК участвуют в регуляции многих физиологических и патологических процессов, в том числе связанных с онкогенезом: они могут выступать либо в качестве онкосупрессоров, либо онкогенов [27]. Потенциально микроРНК могут

использоваться для диагностики кардиоваскулярных [30, 31], онкологических [32–34] заболеваний и метаболических заболеваний скелета [35]. Кроме того, микроРНК — уникальные кандидаты для таргетной терапии, так как они обладают возможностью воздействовать на многие молекулы одного сигнального пути одновременно. Возможность их регуляции может способствовать развитию новых подходов к лечению различных заболеваний [24].

МикроРНК и аденомы гипофиза

Опухоли гипофиза — как правило, доброкачественные, интракраниальные образования (аденомы). Их доля среди всех опухолей головного мозга — около 10–15% [36]. Диагноз карциномы гипофиза устанавливается крайне редко и только при наличии отдаленных метастазов, при этом некоторые аденомы гипофиза могут быть крайне агрессивными [37]. Они могут иметь как эндокринные, так и неэндокринные проявления [14]. Помимо симптомов, связанных с гиперпродукцией гормонов, аденомы гипофиза могут приводить к нарушениям, обусловленным ростом и инвазией опухоли в пазухи и в паренхиму головного мозга, компрессией структур мозга и черепных нервов [37].

В настоящее время патогенез опухолей гипофиза изучен не окончательно. Наиболее признанная теория — о генетическом нарушении, которое вызывает неопластическую трансформацию клеток гипофиза, что приводит к формированию гиперплазии и появлению клона опухоли при присоединении активирующих нарушений [38]. Количество данных по новым генам, связанным с патогенезом опухолей гипофиза, увеличивается с каждым годом, что отражает большой интерес к данной области [39]. Наиболее частыми изменениями, наблюдаемыми в 80% аденом гипофиза, являются нарушения регуляторов клеточного цикла. Имеются данные о нарушении экспрессии белков протеинкиназы С-дельта [40], а также циклинов, ингибиторов циклинзависимых киназ, pRb [41]. Кроме того, описывается множество онкогенов (*GNAS*, *PI3KCA*, *PTTG*), онкосупрессорных генов (*GADD45*, *AIP*, *MEN1*, *PRLARIA*, *Reprimo*), структурных белков (*Magma*) и эпигенетических модификаций генов (*FGFR2*, *MEGE-A*, *MEG3*), которые связаны с развитием и прогрессией аденом гипофиза [42, 43].

В настоящее время появляются данные о нарушении экспрессии микроРНК в аденомах гипофиза, их взаимосвязи с гистологическим типом опухоли, характеристиками (размер, инвазия) и ответом на лечение. Также была продемонстрирована связь между экспрессией микроРНК и генами, участвующими в патогенезе аденом гипофиза [44–52].

Акромегалия

Рядом авторов подчеркивается важность изучения экспрессии микроРНК, специфичных для определенных гистотипов аденом [14, 37, 39]. В данном обзоре мы обобщаем данные исследований по экспрессии микроРНК в аденомах гипофиза, секретирующих соматотропный гормон (СТГ), при которых развивается акромегалия.

Акромегалия —тяжелое нейроэндокринное заболевание, обусловленное хронической гиперпродукцией гормона роста (соматотропина, СТГ) у лиц с законченным физиологическим ростом и характеризующееся патологическим диспропорциональным периостальным ростом костей, хрящей, мягких тканей, внутренних органов, а также нарушением морфофункционального

состояния сердечно-сосудистой, легочной системы, периферических эндокринных желез, различных видов метаболизма [53].

По данным различных эпидемиологических исследований, заболеваемость акромегалией составляет около 60–85 случаев на 1 млн человек [54–56]. Причиной в большинстве случаев является СТГ-секретирующая опухоль гипофиза [56].

У пациентов с активной акромегалией повышен риск летальных исходов: стандартизованный коэффициент смертности составляет 0,94–2,5. Данный показатель снижается до популяционных значений (0,44–1,13) при достижении биохимической ремиссии заболевания [57–59].

Ключевыми целями в ведении пациентов с акромегалией являются ранняя диагностика, радикальное лечение и контроль коморбидных состояний [57].

МикроРНК и соматотропиномы

В данном разделе мы подробно остановимся на существующих данных по экспрессии микроРНК в СТГ-продуцирующих аденомах гипофиза.

Различия в экспрессии между соматотропиномами и нормальной тканью гипофиза

Известно, что экспрессия некоторых микроРНК изменена по сравнению с нормальной тканью гипофиза. В первом исследовании по экспрессии микроРНК в аденомах гипофиза, проведенном A. Bottoni и соавт., выявлено снижение экспрессии miR-15a и miR-16-1 в аденомах по сравнению с нормальной тканью гипофиза [45]. Изменения экспрессии микроРНК в тканях соматотропином в различных исследованиях сведены в табл. 1. D'Angelo и соавт. получили данные с помощью miRNA CHIP: экспрессия восемнадцати микроРНК была снижена в соматотропиномах более чем в 2 раза, экспрессия одной микроРНК (miR-320) была значительно повышена — в 13,3 раза. Для проверки полученных результатов проанализирована экспрессия 9 микроРНК (miR-34b, miR-326, miR-374b, miR-432, miR-548c-3p, miR-570, miR-603, miR-633, miR-320) методом количественной ПЦР (qRT-PCR). Для этой части исследования было взято 18 образцов соматотропином. Полученные данные подтвердили результаты исследования на микрочипе: экспрессия 8 указанных микроРНК была снижена, однако экспрессия miR-320 была повышена только в 9 из 18 образцов [60]. В 2013 г. T. Palumbo и соавт. исследовали профиль микроРНК в соматотропиномах, которые развиваются на фоне гиперплазии маммосоматотрофов. Первый этап, проведенный при помощи микрочипа TaqMan microRNA (Applied Biosystems, Фостер-Сити, Калифорния, США), позволил определить повышение экспрессии 5 микроРНК (miR-26b, miR-26a, miR-212, miR-107, miR-103) и снижение экспрессии 12 микроРНК (miR-125b, miR-141, miR-144, miR-164, miR-145, miR-143, miR-15b, miR-16, miR-186, let-7b, let-7a3, miR-128). Вторым этапом проведена проверка полученных данных методом количественной ПЦР (qRT-PCR): наиболее повышена экспрессия miR-26b (в 6 раз) и miR-212 (в 4 раза); наиболее снижена — let-7a3 (в 6 раз), miR-128 (в 7,5 раз) [61]. V. Leone и соавт. описали снижение экспрессии miR-23b и miR-130b в соматотропиномах [62].

При анализе имеющихся данных можно заметить наличие согласующихся и противоречивых результатов. Согласующиеся данные касаются сниженной экспрессии miR-16 [61, 63], miR-145 [47, 61] и miR-125b [47, 61],

Таблица 1. МикроРНК, экспрессия которых изменена в соматотропинах, в сравнении с нормальной тканью гипофиза

Количество образцов соматотропином	МикроРНК	Экспрессия	Метод	Источник
10	miR-15a, miR-16-1	Снижена	Northern blotting	[46]
21	miR-136, miR-15b, miR-184, miR-194, miR-200c, miR-297, miR-29b-1, miR-32, miR-340, miR-365, miR-378, miR-486-5p, miR-491-3p, miR-519d, miR-525-5p, miR-551a, miR-574-5p, miR-657, miR-662, miR-768-3p, miR-885-5p, miR-890, miR-96	Повышена	miRCURY LNA микрочип, qRT-PCR	[48]
	miR-125b, miR-126, miR-145, miR-17, miR-185, miR-192, miR-193a-3p, miR-193a-5p, miR-200b, miR-302c, miR-30a, miR-30b, miR-31, miR-381, miR-490-5p, miR-503, miR-510, miR-542-3p, miR-552, miR-553, miR-612, miR-617, miR-622, miR-625, miR-637, miR-654-3p, miR-769-5p, miR-801, miR-99b	Снижена		
15	miR-155, miR-93	Повышена	МикроРНК-микрочип, qRT-PCR	[50]
7	miR-134, miR-154, miR-299-5p, miR-323-3p, miR-329, miR-369-5p, miR-370, miR-376c, miR-377, miR-410, miR-431, miR-432	Повышена	qRT-PCR	[51]
9	miR-15, miR-16, miR-26a, miR-196a2, Let-7a	Снижена	qRT-PCR	[64]
12	miR-34b, miR-326, miR-374b, miR-432, miR-548c-3p, miR-570, miR-603, miR-633	Снижена	Микрочип miRNACHIP, qRT-PCR	[61]
7, на фоне гиперплазии маммосоматотрофов	miR-26b, miR-26a, miR-212, miR-107, miR-103	Повышена	TaqMan microRNA, qRT-PCR	[62]
	miR-125b, miR-141, miR-144, miR-164, miR-145, miR-143, miR-15b, miR-16, miR-186, let-7b, let-7a3, miR-128	Снижена		
15	miR-23b и miR-130b	Снижена	qRT-PCR	[63]

противоречивые данные — miR-432 (повышена в работе [50], снижена — в [60]), miR-26a (снижена — в [63], повышена — в [61]), miR-15b (повышена — в [47], снижена — в [61]). Однако следует заметить, что сравнение с данными T. Palumbo и соавт. условно, поскольку в этом исследовании изучались соматотропиномы, возникающие на фоне гиперплазии маммосоматотрофов [61], что может свидетельствовать об особом профиле экспрессии микроРНК в данной группе.

Исходя из представленных данных, можно сделать вывод о наличии значительного количества микроРНК, экспрессия которых изменена в соматотропинах. Однако небольшое количество согласующихся данных указывает на необходимость проведения дальнейших исследований на большем количестве образцов и разработку стандартизованных подходов к определению экспрессии микроРНК.

Размер опухоли

В 2005 г. A. Bottoni и соавт. [45], как было описано выше, установлено изменение экспрессии miR-15a и miR-16-1 в аденомах по сравнению с нормальной тканью гипофиза. Помимо этого, уровень экспрессии этих микроРНК обратно коррелировал с размером опухоли. В исследовании Z.-G. Мао и соавт. [47] продемонстрировано различие в экспрессии 9 микроРНК в макроаденомах в сравнении с микроаденомами: экспрессия miR-184, miR-524-5p, miR-629 и miR-766 повышена, а экспрессия miR-124, miR-222, miR-32, miR-744 и miR-765 снижена. В данном исследовании не было получено корреляции miR-15a и miR-16-1 (выявлено снижение экспрессии

miR-15a в макроаденомах, но $p=0,21$), которую ранее описывали A. Bottoni и соавт. [45].

Гистотип

В 2007 г. A. Bottoni и соавт. [46] сравнили образцы 33 аденом гипофиза (из них 7 соматотропином) с 6 образцами нормальной ткани гипофиза, используя микроРНК-микрочип (microRNA microarray). Изменения экспрессии 29 микроРНК позволяли спрогнозировать гистотип аденомы, однако из 7 соматотропином были правильно определены только 2, 4 определены как пролактиномы, 1 — как кортикотропинома. Авторы указывают на общий признак соматотропином и пролактином: экспрессия miR-23a и miR-24-2 повышена в образцах обоих гистотипов. Полученный результат авторы объясняют общим происхождением СТГ- и пролактинсекретирующих клеток гипофиза (из соматотрофных стволовых клеток) и частой коэкспрессией пролактина (90% из 69 соматотропином). В исследовании G. Trivellini и соавт. [64] при помощи чипа TaqMan Low-Density (TLDA) выявлено 5 микроРНК, экспрессирующихся только в образцах соматотропином (miR-1, miR-760, miR-196b, miR-188-5p, miR-146b-3p), и 3 микроРНК, экспрессирующихся только в СТГ-, пролактинсекретирующих образцах (miR-205, miR-132, miR-523), повышение экспрессии miR-107 выявлено в образцах гормонально-неактивных аденом, но не обнаружено в СТГ-продуцирующих и в СТГ-, пролактинсекретирующих образцах. Однако при проведении исследований методом количественной ПЦР (qRT-PCR) в двух экспериментах выявлено повышение экспрессии в образцах вышеуказанных типов [64].

МикроРНК и чувствительность к лечению

В исследовании Z.-G. Мао и соавт. [47] также были изучены различия в экспрессии микроРНК в зависимости от ответа на лечение ланреотидом (препаратом из группы аналогов соматостатина пролонгированного действия): 15 пациентов получали лечение в течение 4 мес (начальная доза составляла 60 мг / 28 дней) до оперативного лечения; 6 пациентов не получали медикаментозного лечения. Лучевая терапия не проводилась ни у одного пациента. Пациенты, у которых СТГ снижался более чем на 50% после лечения ланреотидом, считались чувствительными к аналогам соматостатина, при снижении менее чем на 50% — нечувствительными. Оценка ответа на лечение ланреотидом проводилась после второй инъекции. В случае нечувствительности к лечению доза увеличивалась до 90 мг / 28 дней, в случае чувствительности — оставалась прежней. Пациенты, нечувствительные к ланреотиду, продолжали получать лечение, так как оно позволяло уменьшить клинические симптомы — головную боль, слабость и отечность. По-разному экспрессировались 13 микроРНК: в образцах пациентов, получавших лечение, экспрессия восьми из них была повышена (miR-183, miR-193a-5p, miR-222, miR-516b, miR-524-5p, miR-601, miR-629, miR-99b), экспрессия пяти — снижена (miR-124, miR-32, miR-574-5p, miR-744, miR-96) по сравнению с образцами пациентов, не получавших ланреотид. Экспрессия 7 микроРНК отличалась в группе чувствительных к терапии по сравнению с группой нечувствительных: экспрессия двух была повышена (miR-125b, miR-886-5p), экспрессия пяти — снижена (miR-125a-5p, miR-198, miR-503, miR-524-5p, miR-630) [47].

В 2015 г. опубликовано исследование X. Fan и соавт. [65], целью которого было изучить экспрессию рецептора соматостатина 2-го типа (SSTR2) и микроРНК в образцах СТГ-продуцирующих аденом гипофиза (20 образцов) и в нормальной ткани гипофиза (7 образцов). Все пациенты, образцы тканей которых были проанализированы, перед оперативным лечением получали ланреотид. Критерии чувствительности к терапии взяты те же, что и в исследовании Z.-G. Мао и соавт. [47]. Обнаружено, что miR-155, miR-185, miR-297, miR-519d, miR-766 и miR-934 сильнее экспрессируются в образцах пациентов, нечувствительных к ланреотиду, по сравнению с образцами чувствительных пациентов. Экспериментально подтверждено, что целью miR-185 является SSTR2, а в группах нечувствительных к терапии экспрессия SSTR2 ниже. Таким образом, предполагается, что ответ на лечение ланреотидом может быть связан не только с экспрессией SSTR2, но и с экспрессией miR-185 [65]. В исследовании J. Denes и соавт. [66] 26 пациентам после операции был назначен октреотид пролонгированного действия, из них 10 пациентов достигли биохимической ремиссии (однако критериев контроля заболевания в данном исследовании не приведено): из группы с низкой экспрессией арил-гидрокарбонowego белка-рецептора (Aryl hydrocarbon receptor interacting protein, AIP) — 1 пациент, из группы с высокой экспрессией AIP — 9. Экспрессия miR-34a была ниже в группе пациентов, отвечающих на терапию, по сравнению с группой нечувствительных пациентов. Продемонстрирована обратная зависимость между экспрессией miR-34a и ответом на лечение октреотидом пролонгированного действия. Экспериментально подтверждено, что целью miR-34a является AIP, что может объяснить полученную корреляцию [66].

МикроРНК и агрессивность роста опухолей

Исследования, приведенные в данном разделе, не фокусировались на изменениях, специфичных для со-

матотропином, однако, учитывая долю соматотропином в исследованных образцах, данные работы необходимо упомянуть.

В 2009 г. Z.R. Qian и соавт. [67] изучили взаимосвязь повышенной экспрессии HMG2 и сниженной экспрессии let-7 в 98 образцах аденом гипофиза (28 соматотропином, 5 пролактосоматотропином, 16 пролактином, 18 кортикотропином, 3 тиреотропиномы, 22 гонадотропиномы, 3 «немых» третьего подтипа и 3 аденомы без гормональной активности). Размер и инвазия опухолей оценивалась по радиологическим и интраоперационным данным, а также с использованием модифицированной классификации Hardy и экспрессии Ki-67. Позитивное иммуногистохимическое окрашивание на HMG2 обнаружено только в 7% (2 из 26) образцов СТГ-секретирующих опухолей и отсутствовало в образцах пролактосоматотропином. Экспрессия let-7 оценивалась методом количественной ПЦР (qRT-PCR): 55 образцов аденом гипофиза различных гистотипов в сравнении с 4 образцами нормальной ткани гипофиза. В противоположность другим типам аденом в соматотропиномах не обнаруживалось снижение экспрессии let-7, отмечалось повышение ее экспрессии в 50% образцов. Повышенная экспрессия HMG2 значительно чаще отмечалась в аденомах IV категории по Hardy и была ассоциирована с повышенной экспрессией Ki-67. Отмечена обратная зависимость экспрессии let-7 и HMG2 [67].

В исследовании K. Zhou и соавт. [68] изучалась экспрессия miR-106b и PTEN (phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10) в аденомах гипофиза. Целью исследования была проверка гипотезы о том, что miR-106b стимулирует пролиферацию клеток и инвазию аденом гипофиза через сигнальный путь PI3K/AKT посредством регулирующего воздействия на экспрессию PTEN. Было отобрано 55 образцов аденом гипофиза — 29 инвазивных и 26 неинвазивных. Инвазия оценивалась по критериям Hardy-Wilson и Knosp. Результаты не разделены по группам гистотипов, однако авторами приведено их соотношение в изученных образцах (12 соматотропином, 9 пролактином, 8 кортикотропином, 26 гормонально неактивных аденом). Для контроля взяты 8 образцов нормальной ткани гипофиза. Используя количественную ПЦР (qRT-PCR), авторами определено, что экспрессия miR-106b значительно повышена в инвазивных аденомах по сравнению с неинвазивными и с нормальной тканью гипофиза. Значительной разницы между неинвазивными опухолями и нормальной тканью не выявлено. Экспрессия PTEN была значительно снижена в инвазивных аденомах по сравнению с неинвазивными аденомами и с нормальной тканью гипофиза. TargetScan определил 3'UTR PTEN как предполагаемую цель miR-106b, экспериментальные методы установления цели позволили подтвердить, что PTEN — прямая мишень miR-106b. В ходе экспериментов с трансфекцией на клеточных культурах AtT-20 авторы установили, что повышенная экспрессия miR-106b не только усиливает пролиферативную активность клеток, но и увеличивает их инвазию путем супрессии PTEN и активации сигнального пути PI3K/AKT. В случае блокирования miR-106b или активации PTEN пролиферативная активность и инвазия клеток снижались [68].

В работе Ch. Yu и соавт. [69] исследована экспрессия и клиническая значимость miR-26a и гена *PLG1* (Pleomorphic Adenoma Gene 1) в инвазивных аденомах гипофиза. Всего для исследования взято 70 образцов аденом гипофиза — 14 кортикотропином, 16 пролактином, 15 соматотропином, 25 гормонально-неактивных аденом. Из

указанных аденом — инвазивных 31, неинвазивных 39; деление по группам осуществлялось по классификации Hardy. Для контроля взято 12 образцов нормальной ткани гипофиза. Анализ экспрессии miR-26a и *PLAG1* проведен методом количественной ПЦР (qRT-PCR): экспрессия miR-26 была значительно повышена в аденомах в целом по сравнению с нормальной тканью гипофиза. В образцах инвазивных аденом экспрессия miR-26a была значительно выше, а мРНК *PLAG1* — значительно ниже по сравнению с образцами неинвазивных аденом. При помощи белкового иммуноблота (Western Blotting) получены согласующиеся результаты. Дальнейший корреляционный анализ установил обратную зависимость между экспрессией miR-26a и матричной РНК *PLAG1*. Значимой взаимосвязи между miR-26 или *PLAG1* и возрастом, полом, размером опухоли или ее подтипом не обнаружено. Высокая экспрессия miR-26a и низкая экспрессия *PLAG1* ассоциированы с неблагоприятным прогнозом течения заболевания. Высокая экспрессия miR-26a увеличивала риск смерти в 1,833 раза в сравнении с тем же показателем у пациентов с низкой экспрессией данной микроРНК. Повышение экспрессии *PLAG1* имело протективный эффект: в этой группе пациентов риск смерти был ниже на 39,7% [69].

МикроРНК и гены-мишени, потенциально связанные с патогенезом соматотропином

Многие из изученных микроРНК регулируют экспрессию генов, связанных с патогенезом соматотропином. МикроРНК и известные гены-мишени в соматотропинах сведены в табл. 2.

Целью miR-16-1 является RARS. Уровень экспрессии данной микроРНК находится в обратной зависимости с экспрессией RARS и в прямой зависимости с секрецией тРНК-взаимодействующего белка р43, который является онкосупрессором [45].

HMGA (High-mobility group A proteins) — группа негистоновых хромосомных белков, регулирующих транскрипцию путем воздействия на структуру хроматина. Белки HMGA1 и HMGA2 участвуют во многих биологических процессах, в том числе в опухолевой трансфор-

мации клеток. Повышение их экспрессии ассоциируется с высокозлокачественным фенотипом и отражает неблагоприятный прогноз [70]. Мишенью miR-326, miR-432 и miR-570 является HMGA2; miR-34b и miR-548c-3p воздействуют на HMGA1 и HMGA2; цель miR-326 и miR-603 — E2F1 [60]. Указанные мишени являются транскрипционными факторами, участвующими в канцерогенезе [70, 71] и связанными с патогенезом аденом гипофиза [42].

AIP — ген-супрессор опухолей, наследственные мутации которого выявляются при семейных изолированных аденомах гипофиза (Familial Isolated Pituitary Adenoma, FIPA) [72]. Несмотря на то, что соматических мутаций AIP не описано [73], приблизительно половина спорадических соматотропином имеет низкую экспрессию AIP; они так же, как и опухоли с экспрессией мутантного AIP, по большей части инвазивны и имеют низкую чувствительность к лечению аналогами соматостатина [74]. G. Trivellini и соавт. экспериментально подтвердили, что miR-107 регулирует экспрессию AIP в спорадических соматотропинах [64]. В исследовании J. Denes и соавт. экспериментально верифицировано, что целью miR-34a является AIP, а уровень экспрессии данной микроРНК обратно коррелирует с ответом на лечение октреотидом пролонгированного действия [66].

Циркулирующие микроРНК у пациентов с соматотропинами

На момент подачи публикации в литературе отсутствовали данные исследований по циркулирующим микроРНК у пациентов с соматотропинами. Однако в исследовании В. Kelly и соавт. [75] изучались профили экспрессии циркулирующих микроРНК в плазме крови у пациентов, получающих рекомбинантный гормон роста и не получающих такого лечения, в том числе у пациентов с акромегалией. Группы определены следующим образом: 6 человек, получающих заместительную терапию рекомбинантным гормоном роста (1–10 нг/кг в сутки, с целевыми показателями инсулиноподобного фактора

Таблица 2. Гены-мишени для микроРНК, экспрессия которых изменена в соматотропинах

МикроРНК	Экспрессия в соматотропинах	Мишень	Клеточная модель для верификации цели	Регулируемый процесс	Источник
miR-107	Повышена	AIP	GH3	Пролиферация	[65]
miR-34b miR-548c-3p	Снижена	HMGA1 HMGA2	MEG-01	Пролиферация, клеточный цикл	[61]
miR-326	Снижена	HMGA2 E2F2			
miR-570 miR-432	Снижена	HMGA2			
miR-603	Снижена	E2F1			
miR-128	Снижена	BM11	GH3 MtT/S	Пролиферация, инвазия	[62]
miR-26b	Повышена	PTEN			
miR-130b	Снижена	CCNA2	HEK-293	Пролиферация GH3, клеточный цикл	[63]
miR-185	Снижена	SSTR2	GH3	Пролиферация, апоптоз	[66]
miR-34a	Повышена в аденомах с низким уровнем AIP	AIP	GH3	Инвазия	[67]

роста 1, ИРФ-1), 11 пациентов с акромегалией (из которых 4 не получали какого-либо лечения, у 6 отмечалось повышение уровня ИРФ-1), 3 человека без признаков нарушения функции гипофиза или секреции СТГ. Также была изучена вариабельность циркулирующих микроРНК у 1 человека из третьей группы: в течение 2 мес в разное время было взято 15 образцов крови. Исследования на микроРНК-микрочипе и методом количественной ПЦР (qRT-PCR) позволили установить различия между группами, получавшими рекомбинантный гормон роста и не получавшими его (включая пациентов с акромегалией) [75].

Заключение

Поскольку при различных типах аденом клиническая картина заболевания различна, группировка микроРНК, специфичных по признаку гистотипа аденомы, представляется важной задачей. Существующие данные свидетельствуют о большом вкладе микроРНК в онкогенез, прогрессию и агрессивность опухолей, в том числе и СТГ-секретирующих аденом гипофиза. Однако исследования проводятся с применением различных методов определения экспрессии микроРНК и их целей, что за-

трудняет возможность сравнения данных между собой. Таким образом, для получения надежных данных необходимы стандартизация подходов к изучению функций микроРНК и дальнейшее проведение исследований на больших выборках.

В целом результаты приведенных исследований показывают интерес к изучению экспрессии микроРНК, а также к их определению в различных биологических жидкостях у пациентов с опухолями гипофиза. В перспективе такие исследования могут способствовать появлению биомаркеров, которые позволят улучшить диагностику, персонализировать подходы к лечению.

Источник финансирования

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 15-15-30032).

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА

- Chen Z, Li S, Subramaniam S, et al. Epigenetic regulation: a new frontier for biomedical engineers. *Annu Rev Biomed Eng.* 2017;19:195–219. doi: 10.1146/annurev-bioeng-071516-044720.
- Gadella MR, Kasuki L, Denes J, et al. MicroRNAs: Suggested role in pituitary adenoma pathogenesis. *J Endocrinol Invest.* 2013;36(10):889–895. doi: 10.1007/BF03346759.
- Mitchell PS, Parkin RK, Kroh EM, et al. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105(30):10513–10518. doi: 10.1073/pnas.0804549105.
- Almeida MI, Reis RM, Calin GA. MicroRNA history: Discovery, recent applications, and next frontiers. *Mutat Res.* 2011;717(1–2):1–8. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2011.03.009.
- Krol J, Loedige I, Filipowicz W. The widespread regulation of microRNA biogenesis, function and decay. *Nature Reviews Genetics.* 2010;11(9):597–610. doi: 10.1038/nrg2843.
- Voglova K, Bezakova J, Herichova I. Progress in micro RNA focused research in endocrinology. *Endocr Regul.* 2016;50(2):83–105. doi: 10.1515/enr-2016-0012.
- Carthew RW, Sontheimer EJ. Origins and mechanisms of miRNAs and siRNAs. *Cell.* 2009;136(4):642–655. doi: 10.1016/j.cell.2009.01.035.
- Аушев В.Н. МикроРНК: малые молекулы с большим значением // *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика.* — 2015. — Т.8. — №1 — С. 1–12. [Aushev VN. MicroRNA: small molecules of great significance. *Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamental'nye issledovaniya i klinicheskaya praktika.* 2015;8(1):1–12. (In Russ).]
- Baek D, Villen J, Shin C, et al. The impact of microRNAs on protein output. *Nature.* 2008;455(7209):64–71. doi: 10.1038/nature07242.
- Chen K, Rajewsky N. Natural selection on human microRNA binding sites inferred from SNP data. *Nat Genet.* 2006;38(12):1452–1456. doi: 10.1038/ng1910.
- Lewis BP, Burge CB, Bartel DP. Conserved seed pairing, often flanked by adenosines, indicates that thousands of human genes are microRNA targets. *Cell.* 2005;120(1):15–20. doi: 10.1016/j.cell.2004.12.035.
- Di Ieva A, Butz H, Niamah M, et al. MicroRNAs as biomarkers in pituitary tumors. *Neurosurgery.* 2014;75(2):181–188. doi: 10.1227/NEU.0000000000000369.
- Beilharz TH, Humphreys DT, Clancy JL, et al. microRNA-mediated messenger RNA deadenylation contributes to translational repression in mammalian cells. *PLoS One.* 2009;4(8):e6783. doi: 10.1371/journal.pone.0006783.
- Wierinckx A, Roche M, Legras-Lachuer C, et al. MicroRNAs in pituitary tumors. *Mol Cell Endocrinol.* Forthcoming 2017. doi: 10.1016/j.mce.2017.01.021.
- Hergenreider E, Heydt S, Treguer K, et al. Atheroprotective communication between endothelial cells and smooth muscle cells through miRNAs. *Nat Cell Biol.* 2012;14(3):249–256. <http://dx.doi.org/10.1038/ncb2441>.
- Weber JA, Baxter DH, Zhang SL, et al. The microRNA spectrum in 12 body fluids. *Clin Chem.* 2010;56(11):1733–1741. doi: 10.1373/clinchem.2010.147405.
- Turchinovich A, Weiz L, Langheinz A, Burwinkel B. Characterization of extracellular circulating microRNA. *Nucleic Acids Res.* 2011;39(16):7223–7233. doi: 10.1093/nar/gkr254.
- Arroyo JD, Chevillet JR, Kroh EM, et al. Argonaute2 complexes carry a population of circulating microRNAs independent of vesicles in human plasma. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108(12):5003–5008. doi: 10.1073/pnas.1019055108.
- Wagner J, Riwanto M, Besler C, et al. Characterization of levels and cellular transfer of circulating lipoprotein-bound microRNAs. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013;33(6):1392–1400. doi: 10.1161/ATVBAHA.112.300741.
- Tomankova T, Petrek M, Gallo J, Kriegova E. MicroRNAs: emerging regulators of immune-mediated diseases. *Scand J Immunol.* 2012;75(2):129–141. doi: 10.1111/j.1365-3083.2011.02650.x.
- Kucharzewska P, Christianson HC, Welch JE, et al. Exosomes reflect the hypoxic status of glioma cells and mediate hypoxia-dependent activation of vascular cells during tumor development. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013;110(18):7312–7317. doi: 10.1073/pnas.1220998110.
- Peinado H, Lavotshkin S, Lyden D. The secreted factors responsible for pre-metastatic niche formation: old sayings and new thoughts. *Semin Cancer Biol.* 2011;21(2):139–146. doi: 10.1016/j.semcancer.2011.01.002.
- Kroh EM, Parkin RK, Mitchell PS, Tewari M. Analysis of circulating microRNA biomarkers in plasma and serum using

- quantitative reverse transcription-PCR (qRT-PCR). *Methods*. 2010;50(4):298–301. doi: 10.1016/j.ymeth.2010.01.032.
24. Rossi S, Calin GA. Bioinformatics, non-coding RNAs and its possible application in personalized medicine. *Adv Exp Med Biol*. 2013;774:21–37. doi: 10.1007/978-94-007-5590-1_2.
 25. Ritchie W, Rasko JE, Flamant S. MicroRNA target prediction and validation. *Adv Exp Med Biol*. 2013;774:39–53. doi: 10.1007/978-94-007-5590-1_3.
 26. Doran J, Strauss WM. Bio-informatic trends for the determination of miRNA-target interactions in mammals. *DNA Cell Biol*. 2007;26(5):353–360. doi: 10.1089/dna.2006.0546.
 27. Wang J, Chen JY, Sen S. MicroRNA as biomarkers and diagnostics. *J Cell Physiol*. 2016;231(1):25–30. doi: 10.1002/jcp.25056.
 28. Varendi K, Matlik K, Andressoo JO. From microRNA target validation to therapy: lessons learned from studies on BDNF. *Cell Mol Life Sci*. 2015;72(9):1779–1794. doi: 10.1007/s00018-015-1836-z.
 29. Didiano D, Hobert O. Perfect seed pairing is not a generally reliable predictor for miRNA-target interactions. *Nat Struct Mol Biol*. 2006;13(9):849–851. doi: 10.1038/nsmb1138.
 30. Kuwabara Y, Ono K, Horie T, et al. Increased microRNA-1 and microRNA-133a levels in serum of patients with cardiovascular disease indicate myocardial damage. *Circ Cardiovasc Genet*. 2011;4(4):446–454. doi: 10.1161/circgenetics.110.958975.
 31. Швангирадзе Т.А., Бондаренко И.З., Трошина Е.А., и др. Профиль микроРНК, ассоциированных с ИБС, у пациентов с сахарным диабетом 2 типа // *Ожирение и метаболизм*. — 2016. — Т.13. — №4 — С. 34–38. [Shvangiradze T, Bondarenko I, Troshina E, et al. Profile of microRNAs associated with coronary heart disease in patients with type 2 diabetes. *Obesity and metabolism*. 2016;13(4):34–38. (In Russ).] doi: 10.14341/omet2016434-38.
 32. Farazi TA, Hoell JI, Morozov P, Tuschl T. MicroRNAs in human cancer. *Adv Exp Med Biol*. 2013;774:1–20. doi: 10.1007/978-94-007-5590-1_1.
 33. Chi YD, Zhou DM. MicroRNAs in colorectal carcinoma - from pathogenesis to therapy. *J Exp Clin Cancer Res*. 2016;35:43. doi: ARTN 4310.1186/s13046-016-0320-4.
 34. Khoshnevisan A, Parvin M, Ghorbanmehr N, et al. A significant upregulation of miR5-886-p in high grade and invasive bladder tumors. *Urol J*. 2015;12(3):2160–2164.
 35. Гребенникова Т.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., и др. Эпигенетические аспекты остеопороза // *Вестник Российской академии медицинских наук*. — 2015. — Т.70. — №5 — С. 541–548. [Grebennikova TA, Belaya ZE, Rozhinskaya LY, et al. Epigenetic aspects of osteoporosis. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2015;70(5):541–548. (In Russ).] doi: 10.15690/vramn.v70.i5.1440.
 36. Asa SL, Ezzat S. The pathogenesis of pituitary tumours. *Nat Rev Cancer*. 2002;2(11):836–849. doi: 10.1038/nrc926.
 37. Li XH, Wang EL, Zhou HM, et al. MicroRNAs in human pituitary adenomas. *Int J Endocrinol*. 2014;2014:435171. doi: 10.1155/2014/435171.
 38. Melmed S. Pathogenesis of pituitary tumors. *Nat Rev Endocrinol*. 2011;7(5):257–266. doi: 10.1038/nrendo.2011.40.
 39. Gentilin E, Degli Uberti E, Zatelli MC. Strategies to use microRNAs as therapeutic targets. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2016;30(5):629–639. doi: 10.1016/j.beem.2016.10.002.
 40. Gentilin E, Di Pasquale C, Gagliano T, et al. Protein Kinase C Delta restrains growth in ACTH-secreting pituitary adenoma cells. *Mol Cell Endocrinol*. 2016;419:252–258. doi: 10.1016/j.mce.2015.10.025.
 41. Quereda V, Malumbres M. Cell cycle control of pituitary development and disease. *J Mol Endocrinol*. 2009;42(2):75–86. doi: 10.1677/Jme-08-0146.
 42. Jiang X, Zhang X. The molecular pathogenesis of pituitary adenomas: an update. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2013;28(4):245–254. doi: 10.3803/EnM.2013.28.4.245.
 43. Tagliati F, Gagliano T, Gentilin E, et al. Magma overexpression inhibits staurosporine induced apoptosis in rat pituitary adenoma cell lines. *PLoS One*. 2013;8(9):e75194. doi: 10.1371/journal.pone.0075194.
 44. Wang C, Su Z, Sanai N, et al. microRNA expression profile and differentially-expressed genes in prolactinomas following bromocriptine treatment. *Oncol Rep*. 2012;27(5):1312–1320. doi: 10.3892/or.2012.1690.
 45. Bottoni A, Piccin D, Tagliati F, et al. miR-15a and miR-16-1 down-regulation in pituitary adenomas. *J Cell Physiol*. 2005;204(1):280–285. doi: 10.1002/jcp.20282.
 46. Bottoni A, Zatelli MC, Ferracin M, et al. Identification of differentially expressed microRNAs by microarray: a possible role for microRNA genes in pituitary adenomas. *J Cell Physiol*. 2007;210(2):370–377. doi: 10.1002/jcp.20832.
 47. Mao ZG, He DS, Zhou J, et al. Differential expression of microRNAs in GH-secreting pituitary adenomas. *Diagn Pathol*. 2010;5:79. doi: 10.1186/1746-1596-5-79.
 48. Amaral FC, Torres N, Saggioro F, et al. MicroRNAs differentially expressed in ACTH-secreting pituitary tumors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(1):320–323. doi: 10.1210/jc.2008-1451.
 49. Butz H, Liko I, Czihak S, et al. MicroRNA profile indicates down-regulation of the TGFbeta pathway in sporadic non-functioning pituitary adenomas. *Pituitary*. 2011;14(2):112–124. doi: 10.1007/s11102-010-0268-x.
 50. Cheunsuchon P, Zhou Y, Zhang X, et al. Silencing of the imprinted DLK1-MEG3 locus in human clinically nonfunctioning pituitary adenomas. *Am J Pathol*. 2011;179(4):2120–2130. doi: 10.1016/j.ajpath.2011.07.002.
 51. D'Angelo D, Esposito F, Fusco A. Epigenetic mechanisms leading to overexpression of HMGA proteins in human pituitary adenomas. *Front Med (Lausanne)*. 2015;2:39. doi: 10.3389/fmed.2015.00039.
 52. Лапшина А.М., Хандаева П.М., Белая Ж.Е., и др. Роль микроРНК в онкогенезе опухолей гипофиза и их практическая значимость // *Терапевтический архив*. — 2016. — Т.88. — №8 — С. 115–120. [Lapshina AM, Khandaeva PM, Belaya ZhE, et al. Role of microRNA in oncogenesis of pituitary tumors and their practical significance. *Ter Arkh*. 2016;88(8):115–120. (In Russ).] doi: 10.17116/terarkh2016888115-120.
 53. Молитвослова Н.Н. Акромегалия: современные достижения в диагностике и лечении // *Проблемы эндокринологии*. — 2011. — №1 — С. 46–59 [Molivoslovova NN. Acromegaly: recent progress in diagnostics and treatment. *Problems of endocrinology*. 2011;(1):46–59. (In Russ).] doi: 10.14341/probl201157146-59.
 54. Burton T, Le Nestour E, Neary M, Ludlam WH. Incidence and prevalence of acromegaly in a large US health plan database. *Pituitary*. 2016;19(3):262–267. doi: 10.1007/s11102-015-0701-2.
 55. Dal J, Feldt-Rasmussen U, Andersen M, et al. Acromegaly incidence, prevalence, complications and long-term prognosis: a nationwide cohort study. *Eur J Endocrinol*. 2016;175(3):181–190. doi: 10.1530/EJE-16-0117.
 56. Katznelson L, JL, Cook DM, et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of acromegaly — 2011 update. *Endocr Pract*. 2011;17 Suppl 4:1–44. doi: 10.4158/ep.17.s4.1.
 57. Ntali G, Karavitaki N. Recent advances in the management of acromegaly. *F1000Res*. 2015;4:1426. doi: 10.12688/f1000research.7043.1.
 58. Holdaway IM, Bolland MJ, Gamble GD. A meta-analysis of the effect of lowering serum levels of GH and IGF-I on mortality in acromegaly. *Eur J Endocrinol*. 2008;159(2):89–95. doi: 10.1530/EJE-08-0267.
 59. Mercado M, Gonzalez B, Vargas G, et al. Successful mortality reduction and control of comorbidities in patients with acromegaly followed at a highly specialized multidisciplinary clinic. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(12):4438–4446. doi: 10.1210/jc.2014-2670.
 60. D'Angelo D, Palmieri D, Mussnich P, et al. Altered microRNA expression profile in human pituitary GH adenomas: down-regu-

- lation of miRNA targeting HMGA1, HMGA2, and E2F1. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(7):E1128–1138. doi: 10.1210/jc.2011-3482.
61. Palumbo T, Faucz FR, Azevedo M, et al. Functional screen analysis reveals miR-26b and miR-128 as central regulators of pituitary somatotrophic tumor growth through activation of the PTEN-AKT pathway. *Oncogene.* 2013;32(13):1651–1659. doi: 10.1038/onc.2012.190.
 62. Leone V, Langella C, D'Angelo D, et al. miR-23b and miR-130b expression is downregulated in pituitary adenomas. *Mol Cell Endocrinol.* 2014;390(1–2):1–7. doi: 10.1016/j.mce.2014.03.002.
 63. Palmieri D, D'Angelo D, Valentino T, et al. Downregulation of HMGA-targeting microRNAs has a critical role in human pituitary tumorigenesis. *Oncogene.* 2012;31(34):3857–3865. doi: 10.1038/onc.2011.557.
 64. Trivellin G, Butz H, Delhove J, et al. MicroRNA miR-107 is overexpressed in pituitary adenomas and inhibits the expression of aryl hydrocarbon receptor-interacting protein in vitro. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2012;303(6):E708–E719. doi: 10.1152/ajpendo.00546.2011.
 65. Fan X, Mao Z, He D, et al. Expression of somatostatin receptor subtype 2 in growth hormone-secreting pituitary adenoma and the regulation of miR-185. *J Endocrinol Invest.* 2015;38(10):1117–1128. doi: 10.1007/s40618-015-0306-7.
 66. Denes J, Kasuki L, Trivellin G, et al. Regulation of aryl hydrocarbon receptor interacting protein (AIP) protein expression by MiR-34a in sporadic somatotropinomas. *PLoS One.* 2015;10(2):e0117107. doi: 10.1371/journal.pone.0117107.
 67. Qian ZR, Asa SL, Siomi H, et al. Overexpression of HMGA2 relates to reduction of the let-7 and its relationship to clinicopathological features in pituitary adenomas. *Mod Pathol.* 2009;22(3):431–441. doi: 10.1038/modpathol.2008.202.
 68. Zhou K, Zhang TR, Fan YD, et al. MicroRNA-106b promotes pituitary tumor cell proliferation and invasion through PI3K/AKT signaling pathway by targeting PTEN. *Tumor Biology.* 2016;37(10):13469–13477. doi: 10.1007/s13277-016-5155-2.
 69. Yu CT, Li JX, Sun FN, et al. Expression and clinical significance of miR-26a and pleomorphic adenoma gene 1 (PLAG1) in invasive pituitary adenoma. *Med Sci Monit.* 2016;22:5101–5108. doi: 10.12659/MSm.898908.
 70. Fedele M, Fusco A. HMGA and cancer. *Biochim Biophys Acta.* 2010;1799(1–2):48–54. doi: 10.1016/j.bbagr.2009.11.007.
 71. Knoll S, Emmrich S, Putzer BM. The E2F1-miRNA cancer progression network. *Adv Exp Med Biol.* 2013;774:135–147. doi: 10.1007/978-94-007-5590-1_8.
 72. Vierimaa O, Georgitsi M, Lehtonen R, et al. Pituitary adenoma predisposition caused by germline mutations in the AIP gene. *Science.* 2006;312(5777):1228–1230. doi: 10.1126/science.1126100.
 73. Raitila A, Georgitsi M, Karhu A, et al. No evidence of somatic aryl hydrocarbon receptor interacting protein mutations in sporadic endocrine neoplasia. *Endocr Relat Cancer.* 2007;14(3):901–906. doi: 10.1677/Erc-07-0025.
 74. Kasuki Jomori de Pinho L, Vieira Neto L, Armondi Wildemberg LE, et al. Low aryl hydrocarbon receptor-interacting protein expression is a better marker of invasiveness in somatotropinomas than Ki-67 and p53. *Neuroendocrinology.* 2011;94(1):39–48. doi: 10.1159/000322787.
 75. Kelly BN, Haverstick DM, Lee JK, et al. Circulating microRNA as a biomarker of human growth hormone administration to patients. *Drug Test Anal.* 2014;6(3):234–238. doi: 10.1002/dta.1469.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Луценко Александр Сергеевич, научный сотрудник отделения нейроэндокринологии и остеопатий
ФГБУ «Эндокринологический научный центр»

Адрес: 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11, тел.: +7 (495) 668-20-79 доб. 54-06, e-mail: some91@mail.ru,
SPIN-код: 4037-1030, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9314-7831>

Белая Жанна Евгеньевна, доктор медицинских наук, заведующая отделением нейроэндокринологии и остеопатий
ФГБУ «Эндокринологический научный центр»

Адрес: 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11, тел.: +7 (495) 668-20-79 доб. 54-06,
e-mail: jannabelaya@gmail.com, SPIN-код: 4746-7173, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6674-6441>

Пржиялковская Елена Георгиевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения
нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «Эндокринологический научный центр»

Адрес: 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11, тел.: +7 (495) 668-20-79 доб. 54-06,
e-mail: przhialkovskaya.elena@gmail.com, SPIN-код: 9309-3256, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9119-2447>

Мельниченко Галина Афанасьевна, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор Института
клинической эндокринологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр»

Адрес: 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11, тел.: +7 (499) 124-58-32, e-mail: teofrast2000@mail.ru,
SPIN-код: 8615-0038, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5634-7877>