

УДК 616.4(083.13)

ХАЛИМОВА З.Ю., ХОЛОВА Д.Ш., УРМАНОВА Ю.М., ФАЙЗУЛЛАЕВ Р.Б.,  
АЛИЕВА Д.А., АЛИМУХАМЕДОВА Г.О., КАРИМОВА М.М., САФАРОВА Ш.М.Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии МЗ РУз  
Ташкентский педиатрический медицинский институт, Республика Узбекистан

## ИЗУЧЕНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ СЕМЕЙНОГО НАСЛЕДОВАНИЯ НЕАКТИВНЫХ АДЕНОМ ГИПОФИЗА В РЕСПУБЛИКЕ УЗБЕКИСТАН

**Резюме.** В статье авторы выполнили анализ больных с неактивными аденомами гипофиза (НАГ) (71), разделенных на 2 группы: без отягощенного семейного анамнеза и с отягощенным семейным анамнезом заболевания. На основании ряда исследований особенностей наследования НАГ авторы пришли к выводу, что имеется 2 типа наследования заболевания: с панмиксией (73,2 %) и инбридингом (26,8 %).

**Ключевые слова:** неактивные аденомы гипофиза, инбридинг, панмиксия, семейные формы.

### Актуальность проблемы

Частота различных видов аденом гипофиза, по данным различных авторов, варьирует в широких пределах, так как нет единых скрининговых методов диагностики. На долю неактивных аденом гипофиза (НАГ) приходится от 25 до 43 % всех гипофизарных опухолей. Актуальность проблемы заключается в том, что в общей популяции частота НАГ составляет 50 случаев на 1 млн населения, при этом в одной только Республике Узбекистан частота НАГ ежегодно увеличивается на 0,13 %.

Наследование НАГ является одной из нерешенных проблем в современной нейроэндокринологии. Практически неясной остается роль менделирующих и не менделирующих факторов в наследовании НАГ. Остается нераскрытой проблема взаимодействия семейной предрасположенности и генных пусковых факторов апоптоза, ангиогенеза в патогенезе НАГ. Поэтому основой данного исследования является установление патогенетической роли полиморфных маркеров генов-кандидатов в наследственной предрасположенности к НАГ. Выяснение новых закономерностей этиологии и патогенеза заболеваний человека — конкретная фундаментальная задача в рамках проблемы, на решение которой направлен данный проект, и заключается она в установлении патогенетической роли полиморфных маркеров генов-кандидатов ФНО- $\alpha$ , p53, bcl-2, VGFE и рецептора VGFER-20 в наследственной предрасположенности к НАГ. Данная задача, поставленная в проекте, в мировой практике ранее не решалась. В настоящий момент ведутся широкие исследования по выявлению наследственных факторов в патогенезе НАГ.

В настоящее время в диагностике НАГ все большее значение придается оценке семейного анамнеза. Роль генетических факторов в патогенезе НАГ практически не изучена.

**Цель исследования:** изучение генеалогической роли наследственных факторов и распространенности НАГ в Республике Узбекистан, основанных на определении структуры пробандов с панмиксией и инбридинга у родственников I и II степени и наличии полиморфных маркеров генов-кандидатов у больных НАГ.

### Материал и методы исследования

В обследование включен 71 больной с НАГ интраселлярной локализации (размер опухоли от 3 мм и более). Больные были в возрасте от 18 до 70 лет (средний возраст  $44,50 \pm 3,85$  года).

Диагноз НАГ верифицировали на основании тщательно собранного анамнеза, изучения динамики комплексного течения заболевания, результатов магнитно-резонансной томографии (МРТ), а также ИФА-исследования, определения в сыворотке крови содержания гипофизарных гормонов: ПРЛ, ЛГ, ФСГ, СТГ, АКТГ и ТТГ. Применялись клинические, биохимические, функциональные и генетические методы исследования (ФНО- $\alpha$ , проапоптотического белка гена p53, антиапоптотического белка гена bcl-2, активности факторов ангиогенеза — VGFE и VGFER-2, eNOS-3).

В диагностике НАГ и установлении наследственной предрасположенности важное место занимал сбор семейного анамнеза. Вместе с тем сходный эффект могут провоцировать и факторы среды. Так, увеличение числа случаев НАГ среди родственников может объясняться суммарным действием этих факторов [1, 11]. Случаи заболевания НАГ регистрировали у родственников I степени родства (родители, родные братья

© Халимова З.Ю., Холова Д.Ш., Урманова Ю.М.,  
Файзуллаев Р.Б., Алиева Д.А., Алимухамедова Г.О.,  
Каримова М.М., Сафарова Ш.М., 2013

© «Международный эндокринологический журнал», 2013

© Заславский А.Ю., 2013

и сестры, дети). Семейный анамнез считали отягощенным при наличии у больного двух или более пораженных родственников.

**Критерии исключения:** больные НАГ с высоким уровнем пролактина, а также другие виды аденом — соматотропиномы, гонадотропиномы, болезнь Иценко — Кушинга, тиреотропиномы, больные после лучевой терапии и с сопутствующими заболеваниями эндокринной системы, в том числе с сахарным диабетом, а также с множественными эндокринными неоплазиями (MEN I).

## Результаты исследования и их обсуждение

Как следует из полученных данных (рис. 1), наибольшее число поступивших (выявленных) больных НАГ приходится на возраст от 35 (23,9 %) до 40 (25,4 %) лет и в меньшей степени — на возраст до 30 (18,3 %) и свыше 55 (5,6 %) лет. При этом, как следует из рис. 1, несколько преобладали женщины — 41 (57,7 %).

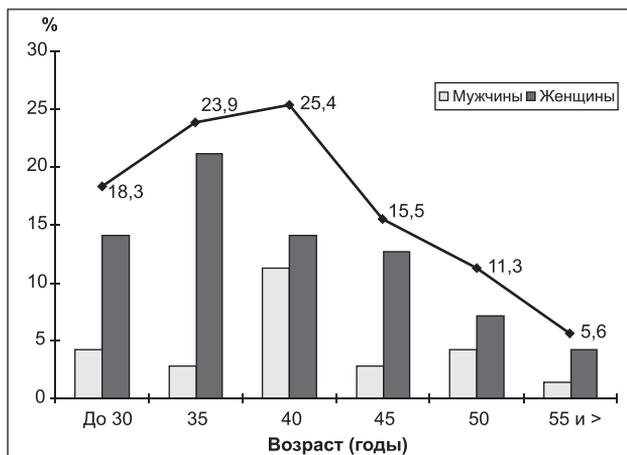
Динамика распределения больных НАГ по длительности заболевания с момента установления окончательного диагноза представлена на рис. 2. Следует заметить, что пик установления окончательного диагноза НАГ по данным МРТ-исследования у мужчин отмечается после 26 и более лет с момента установления диагноза, тогда как у женщин — в основном от 5 до 20 лет.

Такое различие в установлении окончательного диагноза связано с тем, что женщины более внимательно следят за своим здоровьем и чаще обращаются за консультациями к врачам. У женщин менее четко проявляются симптомы манифестации НАГ, что в большей степени связано (особенно в возрасте более 45–55 лет) с климактерическим периодом и возрастными гормональными перестройками в организме.

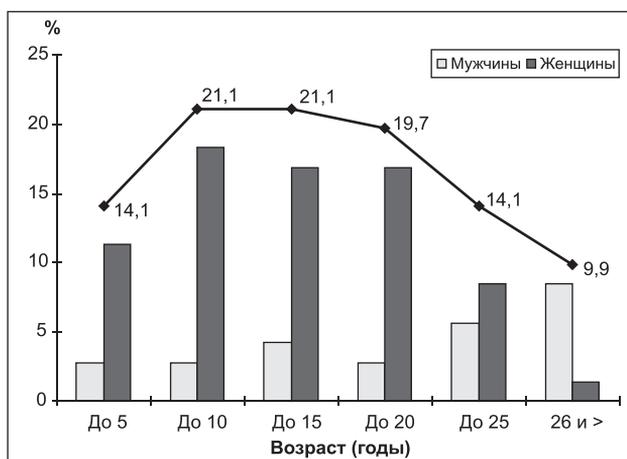
Согласно поставленной цели и задачам исследования, больные с НАГ были разделены на две альтернативные группы: первая группа — 50 (70,4 %) пациентов со средовыми факторами, без отягощенного семейного анамнеза и вторая — 21 (29,6 %) с отягощенным семейным анамнезом, в том числе с панмиксией — 9 (2,7 %) и инбридингом — 12 (16,9 %) пациентов.

Общая картина распределения больных НАГ в группах представлена в табл. 1. Из представленных в табл. 1 данных следует, что среди пациентов второй группы чаще встречаются лица в возрасте до 40 лет, с длительностью заболевания до 10 лет. В то же время различий в возрастном аспекте и по длительности заболевания среди обследованных первой группы не наблюдалось.

Анализ полученных результатов показал, что у 50 (70,4 %) обследованных больных из 71 в анамнезе отсутствовали данные о заболеваемости НАГ среди близких и дальних родственников — дедушек, бабушек, отцов, матерей, братьев и сестер и т.д. При анализе историй болезни установлено, что из 50 больных НАГ у 8,0 % выявлены эндокринные заболевания (гипотиреоз), у 12 % — заболевания желудка и кишечника (хронический гастродуоденит — 3 случая, хроническая язва — 2 случая и хронический неспецифический язвенный колит — 1 случай), у 14 % — заболевания пе-



**Рисунок 1. Показатель (%) динамики выявленных больных НАГ в возрастном аспекте и по половым различиям от общего числа обследованных**



**Рисунок 2. Показатель (%) динамики длительности заболевания с момента установления окончательного диагноза в зависимости от половых различий**

чени (хронический гепатит В — 3 случая, гепатит С — 2 случая, гепатохолецистит — 2 случая). У 5 (10,0 %) больных выявлены ранее перенесенные черепно-мозговые травмы (сотрясение головного мозга — 3 случая, сочетанный перелом затылочной кости с переломом кисти рук — 1 случай, сочетанная травма головного мозга с травмой позвоночника — 1 случай), у 14 (28 %) выявлен хронический стресс, обусловленный постоянными ссорами в семье (финансовые затруднения, неудовлетворенность работой не по специальности и т.д.). Среди 50 больных НАГ у 9 (18,0 %) выявлено пристрастие к курению (по 1,5–2 пачки сигарет в день), у 3 (6,0 %) — злоупотребление алкоголем (хронический алкоголизм), а у 2 (4,0 %) — длительное (более 5–6 лет) употребление сильнодействующих лекарственных средств (антидепрессанты, гипотензивные и обезболивающие препараты — пенталгин, напросен). В условиях экологического неблагополучия (в зоне промышленных предприятий и работы с токсическими веществами — лакокрасочные изделия, производство битума, заправочные бензоколонки) находились 13

(26,0 %) пациентов. В сельской местности проживает 36 (72,0 %) пациентов, в городской — 14 (28,0 %).

Вместе с тем у 21 (29,6 %) больного НАГ из 71 заболевание было связано с генетической предрасположенностью. При оценке генеалогического статуса установлены три семьи, у которых сибсы были от больных родителей, находящихся в близкородственных отношениях: одна семья, в которой отец и мать (двоюродная сестра) были больными НАГ, другая семья — отец и мать — кровные брат и сестра, при этом отец болен НАГ, и третья семья — отец и мать — двоюродная сестра, в которой мать больна НАГ. Этим больным НАГ мы отнесли к группе инбридинга. Вторую группу составляли больные НАГ, у которых отец был больным НАГ, а мать нет, и/или мать была больна НАГ, а отец — нет. Эти семьи не были в кровном родстве (рис. 3). При генеалогическом анализе пробандов больных с НАГ установлено, что в группе с неотягощенным семейным анамнезом почти в одинаковой степени встречаются мужчины (46 %) и женщины (54 %). Аналогичные данные получены и при изучении соотношения числа мужчин и женщин в группе больных НАГ с отягощенным семейным анамнезом.

Среди обследованных мужчин было 10 (47,6 %), женщин — 11 (52,4 %). Вместе с тем у больных с панмиксией в популяции среди родителей доминирующим признаком НАГ был женский пол (2 : 1), а среди сибсов, наоборот, мужской (4 : 2). В группе больных с инбридингом среди родителей доминирующим признаком НАГ также был женский пол (3 : 2), а среди сибсов также преобладали женщины (4 : 3).

Следовательно, у больных с неотягощенным семейным анамнезом (первая группа) различий по половому

признаку доминирования НАГ нами не выявлено, а в группе больных с отягощенным семейным анамнезом доминирующим признаком НАГ является женский пол как среди родителей, так и среди сибсов.

Интересные данные получены нами при выявлении сопутствующих факторов в группах больных НАГ с отягощенным семейным анамнезом. Установлено 2 (9,5 %) случая гипотиреоза, заболевания желудка выявлены у 8 (38,1 %), в том числе хронический гастрит — 2 (9,5 %), язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки — 6 (28,5 %) случаев; заболевания печени обнаружены у 7 (33,3 %) больных. Курение (в основном употребление насвая) и злоупотребление алкоголем — по 2 (9,5 %) случая. Все больные проживали в горных условиях сельской местности (землевладельцы и садоводы, занимающиеся тяжелым физическим трудом).

Таким образом, проведенные исследования показали, что у больных с отягощенным семейным анамнезом сопутствующими заболеваниями являлись поражения ЖКТ, печени и других эндокринных органов. В группе с НАГ без отягощенного семейного анамнеза преобладающими сопутствующими признаками является хронический стресс, курение, заболевания печени, ЖКТ, черепно-мозговые травмы, злоупотребление алкоголем и прием сильнодействующих лекарственных средств. Так или иначе, эти процессы взаимосвязаны между собой и могут оказывать взаимное влияние и усиливать патологический процесс в пораженных органах. Возможно, сопутствующие заболевания и этиологические факторы могут служить причиной ускорения роста опухоли гипофиза и выраженности клинической симптоматики у больных НАГ, а также

**Таблица 1. Распределение больных НАГ по группам,  $M \pm m$**

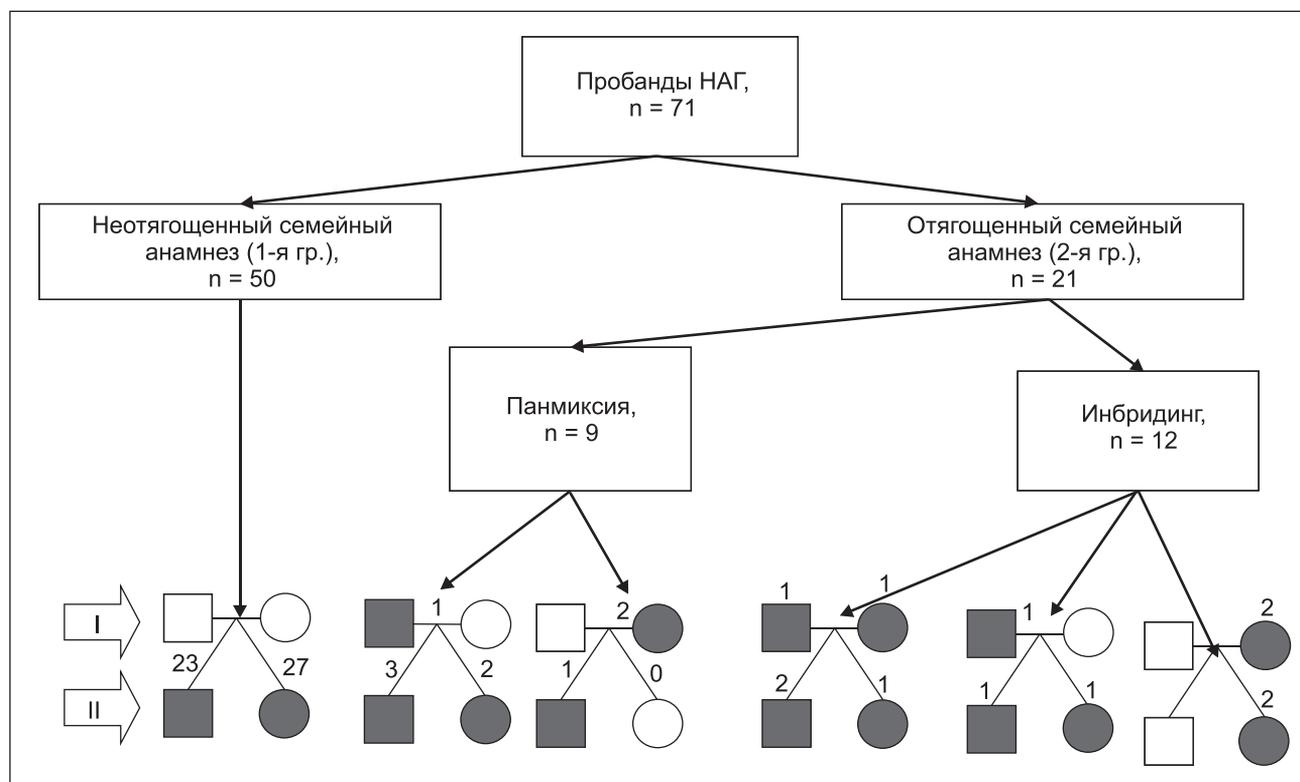
Признаки	Всего, n = 71		Первая группа, n = 21		Вторая группа, n = 21	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Мужчины	19	26,8	9	18,0	10	47,6
Женщины	52	73,2	41	82,0	11	52,4
Возраст, лет:						
— от 18 до 30	13	18,3	5	10,0	8	38,1
— до 35	17	23,9	10	20,0	7	33,3
— до 40	18	25,4	13	26,0	5	23,8
— до 45	11	15,5	10	20,0	1	4,87
— до 50	8	11,3	8	16,0	—	—
— 55 и более	4	5,6	4	8,0	—	—
Длительность заболевания, лет:						
— от 1 до 5	10	14,1	3	6,0	7	33,3
— от 6 до 10	15	21,1	7	14,0	8	38,1
— от 11 до 15	15	21,1	11	22,0	4	19,0
— от 16 до 20	14	19,7	13	26,0	1	4,8
— от 21 до 25	10	14,1	9	18,0	1	4,8
— более 26	7	9,9	7	14,0	—	—
По размеру опухоли, мм:						
— до 10	32	45,1	30	60,0	2	9,5
— более 10	25	35,2	17	34,0	8	38,1
— гигантские	14	19,7	3	6,0	11	52,4
По МРТ-плотности:						
— повышенная	50	70,4	31	62,0	19	90,5
— пониженная	21	29,6	19	38,0	2	9,5

определяют длительность этого заболевания в группах больных с неотягощенным и отягощенным семейным анамнезом НАГ. В связи с этим одной из важных задач наших исследований была оценка особенностей клинического течения у больных НАГ в группах с отягощенным семейным анамнезом и без такового. В диагностике НАГ важное значение отводили определению уровня гормонов гипоталамо-гипофизарной системы.

Анализ результатов исследований показал, что уровень ФСГ, ЛГ, ПРЛ, ТТГ, СТГ и АКТГ определялся как размером опухоли в гипофизе, так и особенностью наследственно-генетической предрасположенности к НАГ. В группах больных со спорадической и наследственной НАГ с размером аденомы до 10 мм все показатели гипоталамо-гипофизарных гормонов (кроме ПРЛ в группе с наследственной принадлежностью) были в пределах границ нормы. С увеличением размера опухоли более 10 мм в группе больных со спорадической НАГ уровень ПРЛ существенно превышал данные в контрольной группе ( $p \leq 0,01$ ), а остальные (ФСГ, ЛГ, ТТГ, СТГ и АКТГ) находились в пределах референсных показателей. Вместе с тем у больных НАГ с наследственной предрасположенностью с размером опухоли более 10 мм, а также с гигантскими опухолями все исследуемые гипоталамо-гипофизарные гормоны плазмы крови статистически значимо ( $p \leq 0,01$ ) превышали контрольные значения. Сходная динамика прослеживается и в группах больных спорадической НАГ с гигантскими аденомами. Отличительная особенность

больных с наследственной предрасположенностью к НАГ заключается в том, что повышенный уровень ПРЛ в сыворотке крови выявляется уже с размером опухоли до 10 мм, а у больных спорадической НАГ — с размерами опухоли более 10 мм и с гигантскими опухолями. Кроме того, у больных с наследственной предрасположенностью к НАГ выявлено снижение уровней ФСГ, ЛГ, ТТГ, СТГ и АКТГ, а также повышение ПРЛ в крови статистически более значимое, чем у больных со спорадической НАГ. Выявление различного уровня гипоталамо-гипофизарных гормонов у больных НАГ с макроаденомой и гигантскими опухолями, как следует из многочисленных данных литературы, связано с нарушением строения сельлярных структур, гистологической дифференцировки в зависимости от типа образующих их клеток [9, 28]. Высокая концентрация ПРЛ в плазме крови в большинстве случаев указывает на разрушение или давление опухолью ножки гипофиза [10, 19]. Можно полагать, что выявленный высокий уровень ПРЛ в плазме крови у больных с генетической предрасположенностью к НАГ с микро- и макроаденомами, а также более значительные различия в изменении уровней ФСГ, ЛГ, ТТГ, СТГ и АКТГ по сравнению с больными в группе со спорадической НАГ обусловлены особенностью нарушения строения сельлярных структур в клетках гипофиза на генно-молекулярном уровне.

Следовательно, выявление высокого уровня ПРЛ в плазме крови на ранних этапах жизненного цикла у больных с нейроэндокринными расстройствами мо-



**Рисунок 3. Родословные больных НАГ с неотягощенным и отягощенным семейным анамнезом**

**Примечание:** □ — мужчины, ○ — женщины; заштрихованные фигуры — больные НАГ, I — родители, II — сибсы; панмиксия — наличие у больных НАГ, но без наследственной отягощенности; инбридинг — в данном случае наличие НАГ среди близких родственников в роду.

жет служить важным предиктором наследственной предрасположенности к НАГ. Учитывая это, представлялось целесообразным выявить у больных со sporadic и наследственной предрасположенностью к НАГ взаимосвязь между клиническими симптомами заболевания и показателями ПРЛ в зависимости от размера опухоли, а также с показателями клинической симптоматики заболевания.

Анализ результатов исследования показал, что, несмотря на определенную закономерность связи динамики роста размера опухолевого процесса у больных с микро- и макроаденомами с уровнем увеличения концентрации ПРЛ в плазме крови, нами не выявлена корреляция как между этими показателями, так и с параметрами клинической симптоматики у обследованных больных сравнимых групп. Вместе с тем сильная корреляция была выявлена между показателем уровня ПРЛ в плазме крови и величиной роста опухоли у больных с гигантскими аденомами, а также с тяжестью клинической симптоматики у больных этих групп.

Следовательно, у больных со sporadic НАГ на стадии микро- и макроаденомы клиническая симптоматика определяется только ростом опухолевого процесса, а у больных с семейно-генетической предрасположенностью при микро-, макро- и гигантских аденомах наряду с ростом опухоли — и гормональными расстройствами. Вместе с тем уровень ПРЛ даже в пределах высоких границ нормы у больных НАГ, по нашему мнению, для клинициста должен быть сигналом к отнесению больного к группе риска с семейно-генетической предрасположенностью к НАГ и введению его в алгоритм мониторинга диагностики и проведения КТ гипофиза.

Отсутствие у больных НАГ корреляции гормональной активности с клиническими симптомами заболевания ряд исследователей связывают с потерей контроля функции гипофиза [11–13]. Известно, что регуляция секреции гормонов клетками передней доли гипофиза осуществляется на трех уровнях (гипоталамус — гипофиз — железа-мишень) [18, 19]. Гипоталамический контроль осуществляется с помощью аденогипофизотропных гормонов (рилизинг-гормонов), которые выделяются в воротную систему гипофиза и непосредственно воздействуют на рецепторы клеток передней доли гипофиза. Рецепторные участки поверхностной мембраны клеток связаны с G-белком, они высокоселективны и специфичны для каждого из гормонов гипоталамуса и способны посылать активирующие или угнетающие транскрипцию генов и секрецию гормонов гипофиза сигналы. Периферические гормоны также участвуют в регуляции функциональной активности клеток аденогипофиза — в основном благодаря регуляции по механизму отрицательной обратной связи концентрации тропных гормонов с концентрацией соответствующих им гормонов клеток-мишеней. В самом гипофизе действуют паракринные и аутокринные растворимые факторы роста и цитокины, локально регулируя развитие и функцию соседних клеток. Результатом этих взаимодействий на всех трех уровнях и

сложных изменений внутриклеточных сигналов становится продукция тропных гормонов гипофиза: АКТГ, СТГ, ПРЛ, ТТГ, ФСГ и ЛГ. Контроль длительности и интенсивности секреции гормонов клетками гипофиза важен для физиологической интеграции периферических гормональных систем (например, участвующих в формировании менструального цикла), зависящих от продолжительности и характера ритмичной секреции, а также концентрации нескольких взаимодействующих гормонов [19, 21]. По-видимому, у больных с наследственно-генетической предрасположенностью к НАГ регуляция секреции гормонов передней доли гипофиза нарушена в большей степени, чем у больных со sporadic НАГ. Можно также предположить, что у больных с наследственно-генетической предрасположенностью к НАГ рецепторы органов-мишеней более чувствительны к гипоталамо-гипофизарным гормонам, чем у больных со sporadic НАГ, что определяет связь уровня ПРЛ на ранних стадиях формирования опухолевого процесса с клиническими симптомами заболевания. Кроме того, изменение уровня гипофизарных гормонов может колебаться в зависимости от действия на организм внешних факторов среды [9, 13, 18, 19].

Чтобы определить влияние внешних и внутренних факторов среды, нами проведены исследования по оценке роли семейного анамнеза в патогенезе НАГ. Из 71 обследованного больного с НАГ у 50 (70,4 %) со sporadic заболеванием выявлено сочетание различных по природе этиологических факторов среды, а у 21 (29,6 %), в том числе у 9 (12,6 %) с панмиксией и у 12 (16,9 %) с инбридингом, — случайное сочетание этиологических факторов с наличием близкородственных браков.

Клинические исследования показали вариабельность фенотипических проявлений семейной НАГ в пределах узкой семьи. У 8 (47,6 %) больных НАГ преобладали макроаденомы с размером опухоли более 10 мм, а гигантские аденомы — у 11 (52,4 %) от общего числа выявленных больных в группе с практически одинаковой частотой встречаемости в популяции женщин и мужчин. У больных со sporadic НАГ в общей группе чаще встречались женщины (54,0 %). В данной группе преобладали больные с размером опухоли до 10 мм (60,0 %) и макроаденомами (34,0 %) с некоторым преобладанием в популяции женщин. Подобный фенотипический полиморфизм преобладания макро- и гигантских аденом у аутбредных больных, по всей вероятности, обусловлен высокой степенью экспрессивности мутантного гена. Важным фактором увеличения частоты случаев аденомы размером свыше 10 мм в группе с наследственной предрасположенностью к НАГ, по-видимому, выступает инбридинг, в результате которого в генотипе потомства происходит накопление мутантных генов.

Клинический анализ позволил также установить, что у больных инбридинговой группы начальные проявления НАГ отмечались на 3–5 лет раньше, чем у инбредных. Неодинаковыми были и темпы прогрес-

сирования клинических симптомов НАГ. Зрительные, неврологические и гинекологические симптомы у больных НАГ с семейным анамнезом проявлялись в 18–26, до 35 лет, тогда как у больных со спорадической НАГ — в 40–55 и более лет. Вместе с тем на частоту встречаемости НАГ, несомненно, влияли неблагоприятные факторы внешней среды, которые служат причиной ухудшения течения патологического процесса в обеих сравниваемых группах. В группах со спорадической НАГ на первый план выступают хронический стресс (28,0 %), курение (18,0 %), черепно-мозговые травмы (10,0 %), проживание в сельской местности (72,0 %) и экологическое неблагополучие (26,0 %). У больных с генетически наследственной НАГ провоцирующими факторами чаще являются заболевания желудка и кишечника (38,1 %), печени (33,3 %), а также проживание в сельской местности (100,0 %). Высокая частота наблюдения больных НАГ в обеих сравниваемых группах в сельской местности, по-видимому, связана с недостаточной лечебно-профилактической работой.

Проведенный сегрегационный анализ, заключающийся в индивидуальной оценке sibсов, сцепленных с полом, в потомстве от больных родителей показал, что в случае спорадической НАГ, когда отец и мать здоровы, соотношение мужчин и женщин составляет 23 : 27, то есть наблюдается некоторое преобладание в формировании этого заболевания среди женщин.

В группах с панмиксией соотношение мужчин и женщин по линии, когда болен отец, составляет 3 : 2, по линии матери — 1 : 0. Как видим, в большей степени встречаются sibсы мужского пола. В группе инбридинга при одинаковой доминантной передаче признака от родителей больных НАГ встречаются sibсы-мужчины в соотношении 2 : 1, передача наследственного доминантного признака происходит по линии отца. В случаях, когда болен отец, соотношение равно 1 : 1, а когда больна мать — 1 : 2. В последнем случае преобладает передача наследственного признака НАГ по женской линии. Все это позволяет предположить достаточно высокую пенетрантность мутантного гена как для мужчин, так и для женщин, а среди sibсов инбридинговой группы, где наследование НАГ осуществляется по линии матери, доминантное преимущество мутантного гена идет по женской линии.

Следовательно, выявлено несколько различных по этиологическим признакам НАГ. В семьях с неотягоженным семейным анамнезом НАГ доминантным признаком среди sibсов является женский пол, с панмиксией по линии, когда больны отец и мать, доминируют мужчины. В семье кровнородственного брака, когда больные НАГ — отец и мать, также доминируют sibсы-мужчины, когда болен отец — в одинаковой степени мужчины и женщины, а когда больна мать — доминируют женщины, что позволяет высказать предположение о наличии в большинстве семей доминантного типа наследования патологии, сцепленного с полом.

Клинико-генетическое изучение семейно-наследственной НАГ в сравниваемых популяционных груп-

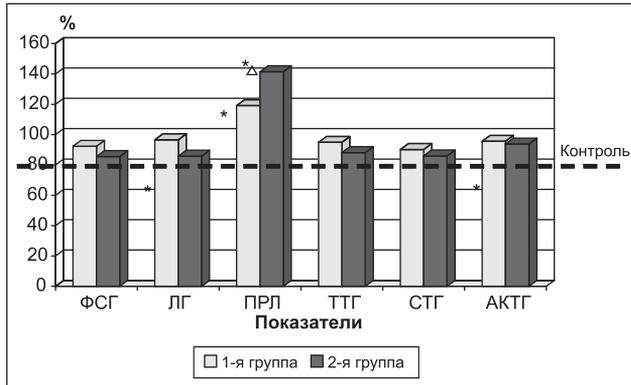
пах выявило существенные различия в клинической симптоматике заболевания. Можно полагать, что фенотипический полиморфизм болезни, по всей вероятности, обусловлен разной степенью экспрессивности мутантного гена. В то же самое время проведенный генеалогический анализ позволяет говорить о возможной генетической гетерогенности семейно-наследственной НАГ. Выявленное в наших исследованиях существование по меньшей мере двух различных типов передачи наследственно-генетических признаков НАГ позволяет отнести этих больных к группе риска с последующим их включением в мониторинг обследования и проведения лечебных и профилактических мероприятий. Чаще отмечается доминантный, сцепленный с полом тип семейного наследования. Значительно реже встречается аутосомно-доминантный тип, особенно среди больных НАГ с инбридингом. На частоту НАГ влияют отрицательные факторы внешней среды, а также сопутствующие заболевания.

Установлено, что в происхождении НАГ большое значение имеет моноклональность [30], в то время как нормальная гипофизарная ткань поликлональна [31]. Необходимо подчеркнуть, что существенных различий в клинической симптоматике в группе с семейно-наследственной НАГ в зависимости от характера ее передачи не установлено.

Согласно современным представлениям, при генных мутациях доминантный тип наследования свойственен заболеваниям, в основе которых лежит аномалия структурных белков, ферментных систем, вследствие чего они не в состоянии полноценно выполнять свои функции. Поэтому не исключена возможность того, что при семейно-наследственных НАГ в результате генных мутаций возникают изменения в белковой молекуле ферментов генов-кандидатов в мембранных структурах гипофиза, вызывающие нарушения в рецепторных зонах, ответственных за процессы пролиферации, координирования генетических мутаций, активность гипоталамических нейрогормонов, регулирующих активацию аденилатциклазы и продукцию цАМФ [23, 24, 32]. Ряд исследователей считают, что время включения мутантного гена и начала заболевания связано с эмбриональным периодом плода [20, 24]. При этом скорость роста аденомы, развитие клинических симптомов заболевания, возможно, определяются степенью и глубиной повреждения структурной организации белков, ферментных систем, которые зависят от генетических особенностей больного [10, 13, 19].

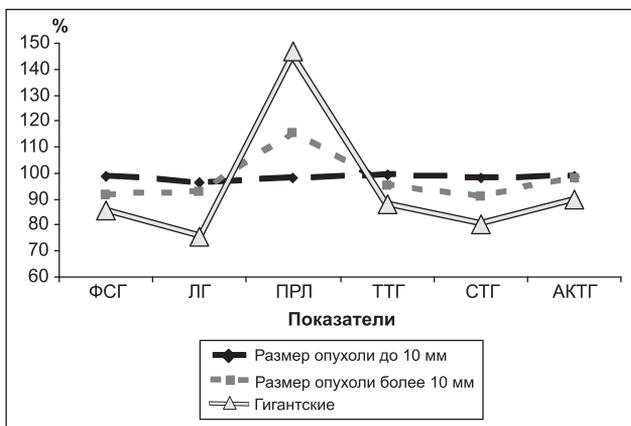
С учетом генетической гетерогенности семейно-наследственных НАГ становится очевидной целесообразность индивидуального анализа особенностей передачи этой патологии в каждой семье для решения вопроса о риске рождения больного ребенка, что является одной из наиболее важных мер по профилактике генетических болезней.

Результаты исследований показали, что у больных сравниваемых групп по показателям в плазме крови ФСГ, ЛГ, ТТГ, СТГ, АКТГ функции гипофиза статистически значимо не различались между собой (рис. 4).



**Рисунок 4. Содержание гипофизарных гормонов в плазме крови у больных НАГ в сравниваемых группах**

**Примечание:** \* —  $p < 0,05$  по сравнению с контролем;  $\Delta$  —  $p < 0,05$  по сравнению с первой группой.



**Рисунок 5. Динамика содержания гипофизарных гормонов в плазме крови больных НАГ в первой группе в зависимости от размера опухоли**

**Примечание:** \* —  $p < 0,05$  по сравнению с группой контроля.

Вместе с тем у больных НАГ второй группы концентрация ПРЛ была существенно выше, чем в первой группе больных НАГ, — на 18,8 % ( $p < 0,01$ ). Следует отметить, что на степень изменения концентрации изучаемых гипофизарных гормонов в плазме крови у больных НАГ в исследуемых сравниваемых группах влияли размеры опухолей, определяемых при КТ-и/или МРТ-исследованиях.

Анализ полученных данных показал, что у больных первой и второй групп отмечается динамичное снижение почти всех изучаемых нами гипофизарных гормонов (кроме ПРЛ) с увеличением размера опухоли. Уровень ПРЛ с увеличением размера опухоли возрастал. Так, у больных первой группы с размером опухоли до 10 мм все исследуемые показатели, характеризующие функцию гипофиза, были в пределах контрольных значений. Схожие результаты выявлены нами и при изучении гипофизарных гормонов у больных с размером опухоли более 10 мм. Наиболее выраженное снижение гипофизарных гормонов выявлено у боль-

ных НАГ с гигантскими размерами опухоли (рис. 5). Только у больных НАГ первой группы с гигантскими размерами опухоли отмечено статистически значимое снижение по сравнению с группой контроля гипофизарного гормона ФСГ на 14,1 % ( $p < 0,05$ ), ЛГ — на 24,7 % ( $p < 0,01$ ), повышение ПРЛ на 43,4 % ( $p < 0,001$ ), снижение ТТГ, СТГ и АКТГ на 11,9 % ( $p < 0,05$ ), 19,7 % ( $p < 0,01$ ) и 10,0 % ( $p < 0,05$ ) соответственно.

У больных НАГ второй группы с наследственно отягощенным семейным анамнезом прослеживалась такая же динамика гормонов гипофиза, как и у больных первой группы. Однако у больных НАГ с размером опухоли более 10 мм и гигантскими размерами опухоли исследуемые концентрации гормонов в плазме крови существенно отличались от аналогичных параметров больных первой группы.

Таким образом, у больных с наследственно-генетическим анамнезом НАГ более выражены клинические симптомы заболевания, нарушена экскреция гипоталамо-гипофизарных гормонов.

Эти данные могут служить основанием для включения их в мониторинг обследования и выявления предрасположенности лиц к НАГ, что будет иметь принципиальное значение не только для оценки распространенности, но и для ранней диагностики, прогнозирования и повышения эффективности лечения, разработки мер профилактики этого заболевания.

## Выводы

1. Результаты углубленного обследования выявили два типа наследования НАГ — с панмиксией (73,2 %) и инбридингом (26,8 %). Существенных различий в клинической симптоматике семейно-наследственного НАГ в зависимости от характера его передачи не установлено. На частоту распространенности НАГ влияют неблагоприятные факторы внешней среды, а также сопутствующие заболевания. У больных НАГ с инбридингом чаще (67,7 %) встречаются женщины с размером опухоли от 8 до 10 мм, а у больных с панмиксией — в равной степени мужчины и женщины с размером опухоли до 8 мм (при МРТ-исследованиях).

2. Клинический анализ позволил установить, что у больных с инбридингом начало проявления симптоматики диагностируется на 3–5 лет раньше, в основном в молодом возрасте — до 28–35 лет, чем в группе больных НАГ с панмиксией. Размеры опухоли, установленные при МРТ-исследованиях, совпадают с тяжестью клинического течения заболевания. У больных НАГ с размером опухоли от 8 до 10 мм преобладают зрительные нарушения: снижение остроты зрения (70,0 %), сужение поля зрения (54,8 %), головная боль (65,5 %), слабость, утомляемость (46,7 %). У больных НАГ уровень гормонов в крови ФСГ, ЛСГ и ПРЛ находится в пределах контрольных значений. Вместе с тем у больных НАГ с инбридингом уровень ПРЛ крови в основном находится в пределах верхних границ контроля, а у больных НАГ с панмиксией — в пределах средних и нижних границ контроля.

3. Проведенный анализ, заключающийся в индивидуальной оценке сибсов, сцепленных с полом, в потомстве от больных родителей показал, что в группе с панмиксией соотношение мужчин и женщин по линии, когда НАГ больна мать, составляет 5 : 9, по линии отца — 0 : 2 и в случаях, когда отец и мать здоровы, — 4 : 24. При этом чаще встречаются сибсы женского пола, чем мужского, — в 2,4 раза. В группе инбридинга в случаях доминантной передачи признака от родителей среди больных НАГ в равной степени встречаются сибсы как мужского, так и женского пола в соотношении 3 : 4, а среди сибсов, родители которых здоровы, соотношение женщин и мужчин составляет 7 : 3 с доминантным преимуществом мутантного гена по женской линии.

## Список литературы

1. Астафьева Л.И., Вакс В.В., Марова Е.И. Иммуногистохимическое исследование макроаденом гипофиза, сопровождающихся гиперпролактинемией // *Актуальные проблемы эндокринологии: Тез. докл 3-й Всерос. науч.-практ. конф.* — М., 2003. — С. 235-236.
2. Астафьева Л.И., Кадашев Б.А., Дедов И.И. и др. Различия в клинической симптоматике и ответе микропролактином на терапию агонистами допамина у мужчин и женщин // *Пробл. эндокринолог.* — 2001. — № 3. — С. 12-16.
3. Астафьева Л.И., Кадашев Б.А., Тенедиева В.Д. и др. Об информативности очень высоких уровней пролактина при пролактинсекретирующих микроаденомах гипофиза // *Пробл. эндокринолог.* — 2011. — № 4. — С. 3-6.
4. Астафьева Л.И., Марова Е.И., Кадашев Б.А., Кориунов А.Г. Сравнительное исследование пролактинов и гормонально-неактивных аденом гипофиза с умеренной гиперпролактинемией // *Пробл. эндокринолог.* — 2006. — № 3. — С. 30-33.
5. Банержи А. Медицинская статистика понятным языком: Вводный курс: Пер. с англ. / Под ред. В.П. Леонова. — М.: *Практ. мед.*, 2007. — 287 с.
6. Вавилова Т.П., Петрович Ю.А. Определение активности нитратредуктазы в смешанной слюне // *Вопр. мед. химии.* — 1991. — № 2. — С. 69-74.
7. Вакс В.В. Неактивные аденомы гипофиза // *Нейроэндокринология: клинические очерки / Под ред. проф. Е.И. Маровой.* — Ярославль: ДИА-пресс, 1999. — С. 276-307.
8. Вакс В.В., Марова Е.И., Гончаров Н.П. Половая система и гонадотропная функция гипофиза у больных с «неактивной» аденомой гипофиза // *Пробл. эндокринолог.* — 1997. — Т. 43, № 4. — С. 13-18.
9. Кадашев Б.А. Аденомы гипофиза: клиника, диагностика, лечение / Под ред. проф. Б.А. Кадашева. — Москва — Тверь: *Триада-Х*, 2007. — 368 с.
10. Кадашев Б.А. Новообразования гипоталамо-дизэнцефальной области: нейроэндокринологические аспекты // *Заместительная терапия гипоталамо-гипофизарной недостаточности: Мат-лы конф.* — М., 2001. — С. 22-25.
11. Коновалов А.Н., Кадашев Б.А., Кориунов А.Г. Опухоли центральной нервной системы // *Болезни нервной системы / Под ред. Н.Н. Яхно.* — М.: *Медицина*, 2005. — Т. 1. — С. 669-683.
12. Дедов И.И., Фофанова О.В., Воронцов А.В. и др. Триада (гипоплазия аденогипофиза и гипофизарной ножки, эктопия нейрогипофиза) в МР-томографической диагностике // *Пробл. эндокринолог.* — 2001. — № 5. — С. 13-17.
13. Марова Е.И. *Нейроэндокринология.* — Ярославль, 1999. — 506 с.
14. Чербило В.Ю. Трансфеноидальная эндоскопическая хирургия в комплексном лечении аденом гипофиза // *Международ. эндокринолог. журн.* — 2008. — № 5 (17). — С. 32-39.
15. Дедов Н.Е., Вакс В.В. Молекулярно-генетические аспекты патогенеза опухолей гипофиза // *Актуальные проблемы нейроэндокринологии: Тез. докл 3-й Всерос. науч.-практ. конф.* — М., 2003. — С. 3-5.
16. Лапина А.М., Абросимов А.Ю., Марова Е.И. Клиническая и морфофункциональная характеристика опухолей, продуцирующих аденокортикотропный гормон // *Пробл. эндокринолог.* — 2008. — Т. 54, № 4. — С. 49-54.
17. Дедов И.И., Зубкова Н.А., Арбатская Н.Ю. и др. MODY тип 2: клинические и молекулярно-генетические характеристики 13 случаев заболевания. Первое описание MODY в России // *Пробл. эндокринолог.* — 2009. — № 3. — С. 3-7.
18. Грачева И.А., Юшков П.В., Марова Е.И. Клинико-морфологические характеристики гормонально-активных аденом гипофиза // *Пробл. эндокринолог.* — 2002. — Т. 48, № 5. — С. 50-55.
19. Горбачев В.И., Ковалев В.В. Роль оксида азота в патогенезе поражений центральной нервной системы // *Инсульт.* — 2002. — № 7. — С. 9-15.
20. Грачева И.А., Мошков П.В., Марова Е.И. Гормональные и морфологические особенности аденом гипофиза при акромегалии // *Пробл. эндокринолог.* — 2002. — Т. 48, № 5. — С. 7-10.
21. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М. Оксид азота в регуляции функциональной активности физиологических систем // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* — 2000. — № 4. — С. 16-21.
22. Калиниченко С.Г., Матвеева Н.Ю. Морфологическая характеристика апоптоза и его значение в нейрогенезе // *Морфология.* — 2007. — Т. 131, вып. 2. — С. 16-28.
23. Камышников В.С. *Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике: В 2 т.* — 2-е изд. — Минск: *Беларусь*, 2002. — 495 с.
24. Короленкова Л.И., Степанова Е.В., Ермилова В.Д. и др. Экспрессия Ki-67, тимидин фосфорилазы (ТФ) и PTEN в интраэпителиальных неоплазиях шейки матки // *Вопр. онкол.* — 2011. — Т. 57, № 2. — С. 199-203.
25. Лукьянова Л.Д. Современные проблемы адаптации к гипоксии. Сигнальные механизмы и их роль в системной регуляции // *Пат. физиол.* — 2011. — № 1. — С. 3-19.
26. Покровский В.И., Виноградов Н.А. Оксид азота, его физиологические и патофизиологические свойства // *Тер. арх.* — 2005. — № 1. — С. 82-87.
27. Пшеничкова М.Г. Взаимосвязь между наследственной устойчивостью к острому стрессорному воздействию и способностью адаптироваться к стрессу и гипоксии // *Проблемы гипоксии: молекулярные, физиологические и медицинские аспекты / Под ред. Л.Д. Лукьяновой, И.Б. Ушакова.* — М., 2004. — С. 245-267.
28. Пшеничкова М.Г. Роль генетических особенностей организма в устойчивости к повреждающим воздействиям и в защитных эффектах адаптации // *Пат. физиол.* — 2011. — № 4. — С. 7-16.

29. Abachi T., Wang X.L. Association of extracellular-superoxide dismutase phenotype with the endothelial constitutive nitric oxide synthase polymorphism // *FEBS Lett.* — 1998. — Vol. 433. — P. 166-168.
30. Abel A., Kimberly J., Rienets D.J. et al. Incidence and clinical significance of elevated macroprolactin levels in patients with hyperprolactinemia // *Endocrinol. Practice.* — 2006. — Vol. 12, № 3. — P. 275-280.
31. Achrya S.V., Gopal R.A., Menon P.S. Giant prolactinoma and effectiveness of medical management // *Endocrinol. Pract.* — 2010. — Vol. 16, № 1. — P. 42-46.
32. Arafah B.M., Nasrallah M.R. Pituitary tumors: pathophysiology, clinical manifestations and management // *Endocrinol. Relaf. Cancer.* — 2001. — Vol. 4. — P. 287-305.
33. Asa S., Ezzat S. Molecular determinants of pituitary cytodifferentiation // *Pituitary.* — 1999. — Vol. 19. — P. 798-827.
34. Asa S., Ezzat S. The cytogenesis and pathogenesis of pituitary adenomas // *Endocrinol. Rev.* — 1999. — Vol. 19. — P. 798-827.
35. Asa S.L. The pathology of pituitary tumors // *Endocrinol. Metab. Clin. North Amer.* — 1999. — Vol. 28, 1. — P. 13-43.
36. Barakat M.T., Meeran K., Bloom S.R. Endocrinol-related cancer // *Neuroendocrinol. Metab.* — 2004. — Vol. 11. — P. 1-18.
37. Barkan A. Current management of acromegaly. Program and Abstract. CY10-4-1, S280. — 14<sup>th</sup> International Congress of Endocrinology (ICE 2010) // *Endocrinol. J.* — 2010. — Vol. 57 (Suppl. 2). — P. 46-49.
38. Batrinos M.L. Extensive personal experience. Validation of prolactin levels in menstrual disorders and in prolactinomas // *Hormones (Athens).* — 2009. — Vol. 8, № 4. — P. 258-266.
39. Beckers A. CD «pituitary adenomas» // *Graph. Med. Ltd.* — 2007.
40. Beckers A., Daly A.F. The clinical, pathological, and genetic features of familial isolated pituitary adenomas // *Europ. J. Endocrinol.* — 2007. — Vol. 157, № 4. — P. 371-382.
41. Brandi M.L. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 // *Rev. Endocrinol. Metab. Dis.* — 2000. — Vol. 1. — P. 275-282.

Получено 14.01.13 □

Халімова З.Ю., Холова Д.Ш., Урманова Ю.М.,  
Файзуллаєв Р.Б., Алієва Д.А., Алімухамедова Г.О.,  
Карімова М.М., Сафарова Ш.М.  
Республіканський спеціалізований науково-практичний  
медичний центр ендокринології МОЗ РУз  
Ташкентський педіатричний медичний інститут, м. Ташкент,  
Республіка Узбекистан

#### ВИВЧЕННЯ ОСОБЛИВОСТЕЙ РОДИННОГО УСПАДКУВАННЯ НЕАКТИВНИХ АДЕНОМ ГІПОФІЗА В РЕСПУБЛІЦІ УЗБЕКІСТАН

**Резюме.** У статті автори здійснили аналіз хворих із неактивними аденомами гіпофіза (НАГ) (71), які були поділені на 2 групи: без обтяженого родинного анамнезу й із обтяженим родинним анамнезом захворювання. На підставі ряду досліджень особливостей успадкування НАГ автори дійшли висновку, що є 2 типи успадкування захворювання: з панміксією (73,2 %) й інбридінгом (26,8 %).

**Ключові слова:** неактивні аденоми гіпофіза, інбридінг, панміксія, родинні форми.

Khalimova Z.Yu., Kholova D.Sh., Urmanova Yu.M.,  
Faizullayev R.B., Aliyeva D.A., Alimuhamedova G.O.,  
Karimova M.M., Safarova Sh.M.  
Republican Specialized Scientific and Practical Medical  
Centre of Endocrinology of Ministry of Public Health of  
Republic of Uzbekistan  
Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, Uzbekistan

#### STUDYING THE FEATURES OF FAMILY INHERITANCE OF INACTIVE PITUITARY ADENOMAS IN REPUBLIC OF UZBEKISTAN

**Summary.** The authors carried out an analysis of patients with non-active pituitary adenomas (NPG) (71), divided into 2 groups: with and without burdened familial history. On the basis of several studies on features of NPG inheritance, the authors came to the conclusion that there are 2 types of inheritance of the disease: with panmixia (73.2 %) and inbreeding (26.8 %).

**Key words:** inactive pituitary adenomas, inbreeding, panmixia, family forms.