

ГОРМОНАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ПУТИ В ПАТОЛОГИИ ГИПОФИЗА

Исмаилова Нодира Абдурахмановна

Рахимова Мохинур Азмиддин кизи

Самаркандский государственный медицинский университет

Аннотация

Гипофизарные заболевания представляют собой разнообразную группу патологий, связанных с нарушениями функций гипофиза, центрального органа эндокринной системы. Они могут проявляться в форме аденом, гипопитуитаризма и других нарушений, существенно влияя на здоровье и качество жизни пациентов. Современные подходы к лечению этих заболеваний включают хирургические вмешательства, медикаментозную терапию, лучевую терапию и персонализированные стратегии лечения, основанные на молекулярных и генетических характеристиках опухолей. Психологическая поддержка и реабилитация также играют важную роль в комплексном подходе к лечению. Данная статья рассматривает основные методы диагностики и лечения гипофизарных заболеваний, подчеркивая значимость междисциплинарного подхода для улучшения исходов терапии и повышения качества жизни пациентов.

Ключевые слова: гипофизарные заболевания, аденомы, гипопитуитаризм, молекулярные маркеры, хирургическое вмешательство, медикаментозная терапия, лучевая терапия, персонализированное лечение, психологическая поддержка, реабилитация.

Гормональная регуляция гипофиза имеет ключевое значение для нормального функционирования организма, поскольку гипофиз является центральным органом, координирующим деятельность эндокринной системы. Его гормоны контролируют множество физиологических процессов, таких как рост, метаболизм, репродукция, стрессовые реакции и поддержание гомеостаза [21].

Гормоны гипофиза работают по принципу обратной связи: гипоталамус синтезирует рилизинг-гормоны, которые стимулируют секрецию гормонов гипофиза, а также ингибирующие гормоны, подавляющие их синтез. Когда концентрация гормонов, продуцируемых периферическими железами (например, щитовидной или надпочечниками), достигает нужного уровня, этот сигнал возвращается к гипоталамусу и гипофизу, что снижает их дальнейшую секрецию, обеспечивая баланс [9].

Нарушения в работе гипофиза могут приводить к серьезным патологическим состояниям. Например, гиперсекреция СТГ вызывает акромегалию, а дефицит АКТГ приводит к надпочечниковой недостаточности. Важно, что любые изменения в гормональной активности гипофиза могут нарушить работу всех остальных эндокринных органов.

Гипофиз играет ключевую роль как центральный орган эндокринной системы, регулируя функции множества периферических эндокринных желез и обеспечивая координацию гормонального гомеостаза в организме. Расположенный в основании головного мозга и структурно связанный с гипоталамусом, гипофиз состоит из двух основных частей — передней (аденогипофиз) и задней доли (нейрогипофиз), каждая из которых выполняет свои уникальные функции [1,13].

Аденогипофиз секретирует гормоны, которые оказывают непосредственное воздействие на работу таких желез, как щитовидная, надпочечники, половые железы, а также регулирует процессы роста и метаболизма. Среди гормонов, выделяемых передней долей гипофиза, особую значимость имеют соматотропный гормон (СТГ), аденокортикотропный гормон (АКТГ), тиреотропный гормон (ТТГ), фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) и лютеинизирующий гормон (ЛГ), а также пролактин. Эти гормоны запускают сложные каскады взаимодействий, обеспечивая синтез и секрецию гормонов периферических эндокринных желез [5].

Нейрогипофиз, в свою очередь, осуществляет высвобождение гормонов, синтезируемых в гипоталамусе — вазопрессина (антидиуретического гормона) и окситоцина. Вазопрессин контролирует водно-солевой баланс организма, регулируя реабсорбцию воды в почках, в то время как окситоцин играет важную роль в регуляции родовой деятельности и лактации.

Гипофиз функционирует в тесной связи с гипоталамусом, который выступает в роли высшего центра регуляции эндокринных процессов, выделяя релизинг-гормоны и статины, стимулирующие или ингибирующие секрецию гормонов гипофиза. Эта система гипоталамо-гипофизарной регуляции работает по механизму обратной связи, обеспечивая поддержание физиологической нормы концентрации гормонов в крови. Любые отклонения в работе гипофиза приводят к дисфункции всей эндокринной системы, что может вызывать серьезные заболевания, такие как акромегалия, синдром Кушинга, гипопитуитаризм и другие эндокринные патологии [19,26].

Таблица 1. Основные виды гипофизарных патологий, их клинические проявления и распространенность.

Вид патологии	Основные клинические проявления	Распространенность
Аденомы гипофиза	Доброкачественные опухоли гипофиза. Симптомы зависят от типа аденомы (см. ниже).	10-15% всех внутричерепных опухолей [2].
Пролактинома	Галакторея, аменорея, бесплодие (у женщин); снижение либидо, эректильная дисфункция (у мужчин)	50-100 случаев на миллион человек [4].
Соматотропинома (акромегалия)	Увеличение размеров конечностей, черепа, характерные изменения внешности.	50-70 случаев на миллион человек [10].
Кортикотропинома (синдром Кушинга)	Центральное ожирение, гипергликемия, мышечная слабость, артериальная гипертензия	2-3 случая на миллион человек в год [6].
Гипопитуитаризм	Гипотиреоз, гипогонадизм, надпочечниковая недостаточность, задержка роста у детей	45 случаев на миллион человек [6].
Несахарный диабет	Полидипсия, полиурия, обезвоживание	3-4 случая на 100 000 человек [3].
Апоплексия гипофиза	Внезапная головная боль, потеря сознания, нарушение зрения, гипопитуитаризм	Редкая патология
Синдром Шихана	Постродовая гипофизарная недостаточность, сопровождающаяся гипотонией и гипогликемией	Редкая, но потенциально опасная патология [16].

Гипофизарные аденомы, представляющие собой доброкачественные опухоли гипофиза, могут возникать в результате генетических мутаций, которые нарушают нормальную регуляцию клеточного роста и секреции гормонов. На сегодняшний день выявлено несколько ключевых генов, мутации в которых ассоциированы с развитием различных типов гипофизарных аденом. К числу таких генов относятся GNAS, AIP, USP8, MEN1 и PRKAR1A. Эти генетические

изменения влияют на ключевые сигнальные пути, участвующие в клеточной пролиферации и дифференцировке.

Основные мутации, ассоциированные с гипофизарными аденомами:

1. GNAS (стимулирующая α -субъединица G-белка)

- **Функция:** GNAS кодирует α -субъединицу стимулирующего G-белка (G_{α}), которая участвует в активации аденилатциклазы и повышении уровня циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) в клетке. Повышение цАМФ стимулирует клеточный рост и гормональную секрецию.

- **Мутации:** Соматические мутации GNAS обнаружены в соматотропинах, вызывая гиперсекрецию соматотропного гормона (СТГ) и развитие акромегалии. Наиболее частая мутация – это замена аргинина на гистидин в кодоне 201 (R201C или R201H), что приводит к конститутивной активации G_{α} .

- **Ассоциация с аденомами:** Мутации GNAS наиболее часто обнаруживаются в соматотропинах и реже – в других аденомах гипофиза.

2. AhR (арильуглеводородный рецепторный интерсептор)

- **Функция:** AhR участвует в регуляции сигнальных путей клеточной пролиферации и апоптоза. Он также участвует в подавлении опухолевого роста.

- **Мутации:** Герминальные мутации в AhR ассоциированы с предрасположенностью к развитию семейных и спорадических гипофизарных аденом, особенно соматотропином. Эти мутации приводят к утрате функции белка AhR, что нарушает клеточные механизмы контроля роста.

- **Ассоциация с аденомами:** Мутации AhR чаще всего выявляются у молодых пациентов с семейным анамнезом гипофизарных опухолей и при гигантизме [29].

3. USP8 (убиквитин-специфическая протеаза 8)

- **Функция:** USP8 участвует в регуляции деградации рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR) и других клеточных рецепторов через убиквитинирование.

- **Мутации:** Соматические мутации в USP8 приводят к активации этого фермента, что вызывает повышенную экспрессию EGFR и способствует клеточной пролиферации. Такие мутации выявлены в аденомах гипофиза, продуцирующих АКТГ (кортикотропиномы), что связано с развитием синдрома Кушинга.

- **Ассоциация с аденомами:** Мутации USP8 чаще всего обнаруживаются в кортикотропинах, вызывающих синдром Кушинга [31].

4. MEN1 (мутантный ген синдрома множественной эндокринной неоплазии 1 типа)

- Функция: MEN1 кодирует белок менин, который регулирует транскрипцию и контролирует клеточный цикл, предотвращая неконтролируемую клеточную пролиферацию.

- Мутации: Герминальные мутации в MEN1 ассоциированы с множественной эндокринной неоплазией 1 типа (MEN1), синдромом, который характеризуется развитием гипофизарных аденом, наряду с опухолями паращитовидных желез и поджелудочной железы.

- Ассоциация с аденомами: MEN1-ассоциированные гипофизарные аденомы чаще всего являются пролактиномами, но могут также включать соматотропиномы и кортикотропиномы.

5. PRKAR1A (протеинкиназа A, регуляторная субъединица 1 α)

- Функция: PRKAR1A кодирует регуляторную субъединицу протеинкиназы A (PKA), которая участвует в регуляции метаболизма, клеточного роста и дифференцировки через цАМФ-зависимые сигнальные пути.

- Мутации: Мутации PRKAR1A вызывают синдром Карни, который связан с развитием различных эндокринных опухолей, включая гипофизарные аденомы, особенно соматотропиномы.

- Ассоциация с аденомами: Мутации PRKAR1A обнаруживаются в контексте синдрома Карни, который включает гиперпродукцию гормонов и развитие гипофизарных опухолей [8,27].

Эпигенетические модификации играют важную роль в регуляции функций гипофиза, определяя экспрессию генов, участвующих в производстве гормонов и контроле клеточного роста. Эти модификации включают метилирование ДНК, модификации гистонов и некодирующие РНК, которые изменяют активность генов без изменения последовательности ДНК. В гипофизе, как центральном органе эндокринной системы, эпигенетические механизмы регулируют развитие, дифференцировку клеток и продукцию гормонов, а также могут способствовать патогенезу гипофизарных аденом и других нарушений.

Основные эпигенетические механизмы, влияющие на функции гипофиза:

1. Метилирование ДНК

- Функция: Метилирование ДНК заключается в добавлении метильных групп к цитозиновым остаткам в контексте CpG-динуклеотидов, что обычно приводит к подавлению экспрессии генов. В гипофизе этот механизм играет ключевую роль в регуляции активности генов, кодирующих гормоны и факторы роста.

- Влияние на гипофиз: Метилирование ДНК участвует в регуляции продукции гормонов, таких как адренкортикотропный гормон (АКТГ), пролактин и соматотропный гормон (СТГ). Нарушения в этом процессе могут способствовать гипер- или гипofункции гипофиза. Например, гипометилирование промотора

гена GNAS может привести к конститутивной активации G-белка и развитию аденом, продуцирующих СТГ.

2. Модификации гистонов

- **Функция:** Модификации гистонов включают ацетилирование, метилирование, фосфорилирование и убиквитинирование гистонов, что влияет на упаковку ДНК и доступность генов для транскрипции. Ацетилирование гистонов, как правило, ассоциируется с активацией генов, в то время как метилирование может как активировать, так и подавлять экспрессию в зависимости от конкретной аминокислоты гистона.

- **Влияние на гипофиз:** Изменения в модификациях гистонов влияют на дифференцировку клеток аденогипофиза, особенно соматотрофов, лактотрофов и кортикотрофов. Изменения в ацетилировании гистонов могут быть вовлечены в активацию онкогенов или подавление генов-супрессоров опухолей, что способствует росту аденом гипофиза. В частности, гиперацетилирование гистонов может наблюдаться в опухолевых клетках, способствуя неконтролируемой экспрессии факторов роста и гормонов.

3. Некодирующие РНК

- **Функция:** Некодирующие РНК, такие как микроРНК (miRNA) и длинные не кодирующие РНК (lncRNA), играют важную роль в посттранскрипционной регуляции экспрессии генов, связываясь с мРНК и модулируя их стабильность или эффективность трансляции.

- **Влияние на гипофиз:** МикроРНК регулируют продукцию гипофизарных гормонов, влияя на стабильность мРНК, кодирующих гормоны или их рецепторы. Например, микроРНК miR-15a и miR-16-1 участвуют в контроле пролиферации клеток гипофиза и могут быть нарушены при аденомах. Кроме того, микроРНК могут модулировать экспрессию генов-супрессоров опухолей, что вносит вклад в развитие гипофизарных аденом. Исследования показывают, что определенные микроРНК могут служить биомаркерами для диагностики опухолей гипофиза и прогноза их поведения.

4. Роль эпигенетических факторов в патогенезе гипофизарных аденом

- **Нарушения эпигенетического контроля,** такие как гипометилирование генов онкогенов и гиперметилирование генов-супрессоров опухолей, вносят вклад в развитие и рост гипофизарных аденом. Например, гиперметилирование промоторов генов-супрессоров опухолей, таких как RB1 и p16, может способствовать неконтролируемому клеточному делению.

- **Взаимодействие эпигенетических изменений и мутаций** также играет важную роль в патогенезе. Так, при мутациях в гене AP, которые ассоциируются с предрасположенностью к аденомам, эпигенетические изменения могут усиливать опухолевый процесс [15,20].

Сигнальные пути PI3K/Akt, MAPK и Wnt играют ключевую роль в регуляции клеточного роста, пролиферации и выживания, а также в процессе опухолевого прогрессирования. Их активация может приводить к развитию гипофизарных опухолей, таких как аденомы, и нарушать нормальную функцию гипофиза. Ниже представлены основные аспекты влияния этих сигнальных путей на патогенез опухолей гипофиза.

1. Сигнальный путь PI3K/Akt

Сигнальный путь PI3K/Akt является одним из основных маршрутов, ответственных за регуляцию клеточной выживаемости, роста и метаболизма. Он активируется различными факторами роста, такими как инсулин и факторы роста фибробластов (FGF).

Механизмы действия:

- Активация PI3K: Факторы роста связываются с рецепторами на клеточной поверхности, что приводит к активации фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K). Активация PI3K вызывает синтез PIP3, что способствует активации Akt (PKB).
- Функция Akt: Активация Akt приводит к подавлению апоптоза, стимуляции клеточного роста и пролиферации. Akt также регулирует метаболизм глюкозы и синтез белка.

Влияние на патогенез опухолей гипофиза:

- Гиперэкспрессия Akt: Повышенная активность пути PI3K/Akt наблюдается при различных гипофизарных аденомах, что связано с увеличением клеточной пролиферации и устойчивостью к апоптозу.
- Мутации: Мутации в генах, кодирующих компоненты этого пути, такие как PIK3CA (часть PI3K) или AKT1, могут приводить к аномальной активации сигнала, что способствует развитию опухолей.

2. Сигнальный путь MAPK

Сигнальный путь MAPK (mitogen-activated protein kinase) регулирует клеточные процессы, включая пролиферацию, дифференцировку и ответ на стресс. Он включает несколько подтипов, таких как ERK (extracellular signal-regulated kinase), JNK (c-Jun N-terminal kinase) и p38 MAPK.

Механизмы действия:

- Активация MAPK: Путь MAPK активируется различными митогенами, такими как факторы роста и цитокины. Это приводит к каскаду киназ, начиная с Raf и заканчивая активацией ERK.
- Функция ERK: Активация ERK приводит к транскрипционным изменениям, способствующим клеточной пролиферации и выживанию.

Влияние на патогенез опухолей гипофиза:

- Изменения в регуляции MAPK: Активность MAPK пути может быть повышена при аденомах, особенно в кортикотропинах. Это может быть связано с повышенной секрецией АКТГ и другими гормонами.

- Мутации в генных регуляторах: Мутации или гиперактивация регуляторов, таких как BRAF, могут способствовать росту гипофизарных опухолей.

3. Сигнальный путь Wnt

Сигнальный путь Wnt играет ключевую роль в клеточной дифференцировке, росте и организации тканей. Он активно участвует в регуляции стволовых клеток и поддержании гомеостаза тканей.

Механизмы действия:

- Активация пути Wnt: Связывание Wnt-белков с рецепторами Frizzled приводит к активации сигнальных каскадов, которые, в свою очередь, подавляют разрушение β -катенина, что приводит к его накоплению в ядре.

- Функция β -катенина: Накопленный β -катенин взаимодействует с транскрипционными факторами, активируя гены, отвечающие за клеточный рост и пролиферацию.

Влияние на патогенез опухолей гипофиза:

- Активация Wnt-пути в аденомах: Исследования показывают, что активация пути Wnt может быть связана с развитием гипофизарных аденом, особенно пролактином. Повышение экспрессии Wnt-активных генов наблюдается в клетках опухолей.

- Взаимодействие с другими путями: Сигналы Wnt могут взаимодействовать с другими сигнальными путями, такими как PI3K/Akt и MAPK, что дополнительно усугубляет пролиферацию и нарушение дифференцировки клеток гипофиза [14,23,30].

Молекулярная регуляция клеточного цикла в гипофизарных клетках играет ключевую роль в поддержании гомеостаза и нормального функционирования гипофиза, а также в патогенезе различных опухолей, таких как аденомы. Клеточный цикл состоит из последовательных фаз, включая G1, S, G2 и митоз (M), и регулируется множеством молекулярных факторов, включая циклины, циклин-зависимые киназы (CDK), транскрипционные факторы и сигнальные пути.

Основные молекулярные компоненты регуляции клеточного цикла.

1. Циклины и циклин-зависимые киназы (CDK):

- Циклины — это белки, уровень экспрессии которых изменяется в зависимости от фазы клеточного цикла. Они активируют CDK, что, в свою очередь, запускает специфические процессы клеточного цикла.

- CDK — это ферменты, которые фосфорилируют специфические мишени, регулируя процессы, такие как переход из фазы G1 в S, а также из G2 в M.

- В гипофизарных клетках важные циклины включают циклин D, который способствует переходу через контрольные точки клеточного цикла, и циклин E, который активирует CDK2, необходимую для начала синтеза ДНК.

2. Транскрипционные факторы:

- Транскрипционные факторы, такие как MYC и E2F, регулируют экспрессию генов, связанных с клеточным циклом.

- MYC активирует экспрессию циклинов и других факторов, способствующих пролиферации, тогда как E2F необходим для активации генов, отвечающих за переход в S-фазу.

3. Контрольные точки клеточного цикла:

- Контрольные точки G1/S и G2/M являются критическими для обеспечения целостности ДНК и корректности клеточного деления.

- На контрольной точке G1 клетка оценивает свои условия для деления, включая наличие питательных веществ и сигналов роста. Если условия неблагоприятные, клетка может перейти в фазу G0 (спящее состояние) или активировать механизмы ремонта ДНК.

- На контрольной точке G2/M клетка проверяет, завершено ли реплицирование ДНК, и если есть повреждения, активируются механизмы, которые могут привести к остановке клеточного цикла [17,18].

Сигнальные пути, регулирующие клеточный цикл.

1. Сигнальный путь PI3K/Akt:

- Активация PI3K/Akt способствует клеточной пролиферации и выживанию, активируя циклины и подавляя экспрессию SKI.

- Повышенная активность этого пути наблюдается в гипофизарных аденомах, что связано с увеличенной клеточной пролиферацией.

2. Сигнальный путь MAPK:

- Путь MAPK, активируемый факторами роста, способствует прогрессии клеточного цикла через активацию циклинов и транскрипционных факторов.

- Это может привести к увеличению секреции гормонов и неконтролируемой пролиферации клеток гипофиза.

3. Сигнальный путь Wnt:

- Путь Wnt регулирует клеточную пролиферацию и дифференцировку, активируя β -катенин, который взаимодействует с транскрипционными факторами, контролирующими циклины и гены, отвечающие за клеточный цикл.

- Активность этого пути может способствовать развитию гипофизарных опухолей [14].

Патологические изменения в регуляции клеточного цикла

Нарушения в молекулярной регуляции клеточного цикла могут приводить к различным патологиям, включая гипофизарные аденомы:

- Гиперэкспрессия циклинов: Увеличение уровня циклинов D и E связано с пролиферацией опухолевых клеток.
- Снижение SKI: Снижение экспрессии SKI, таких как p16, может способствовать неконтролируемой пролиферации.
- Мутации и активация сигнальных путей: Мутации в регуляторах клеточного цикла или активация сигнальных путей, таких как PI3K/Akt и MAPK, могут приводить к опухолевому росту.

Молекулярная регуляция клеточного цикла в гипофизарных клетках является сложным процессом, в который вовлечены различные молекулы и сигнальные пути. Понимание механизмов, управляющих клеточным циклом, критически важно для разработки эффективных методов диагностики и лечения гипофизарных аденом и других эндокринных заболеваний. Исследования в этой области могут способствовать более глубокому пониманию механизмов опухолевого прогрессирования и выявлению новых терапевтических мишеней. МикроРНК (миРНК) представляют собой небольшие некодирующие РНК, которые регулируют экспрессию генов, связываясь с мРНК и препятствуя их трансляции или вызывая их деградацию. Эти молекулы играют ключевую роль в различных клеточных процессах, включая пролиферацию, дифференцировку и апоптоз клеток. В контексте гипофизарных клеток миРНК могут оказывать значительное влияние на их пролиферацию и апоптоз, что имеет важное значение для понимания патогенеза гипофизарных заболеваний, таких как аденомы [28].

Влияние микроРНК на пролиферацию клеток гипофиза.

1. Регуляция циклина и CDK:

- МиРНК могут напрямую модулировать экспрессию циклинов и циклин-зависимых киназ (CDK), которые играют ключевую роль в клеточном цикле. Например, миРНК-221 и миРНК-222 могут подавлять циклин D и CDK4, что приводит к остановке клеточного цикла на контрольной точке G1 и замедлению пролиферации.

2. Модуляция сигнальных путей:

- МиРНК также могут воздействовать на сигнальные пути, ответственные за клеточную пролиферацию. Например, миРНК-15а и миРНК-16 могут ингибировать путь PI3K/Akt, который способствует клеточной выживаемости и пролиферации. Их активация может привести к замедлению роста клеток гипофиза.

3. Влияние на стволовые клетки:

- В гипофизе есть стволовые клетки, которые участвуют в поддержании популяции клеток. МиРНК, такие как миРНК-7, могут регулировать

пролиферацию и дифференцировку этих клеток, обеспечивая нормальное функционирование гипофиза [7].

Влияние микроРНК на апоптоз клеток гипофиза.

1. Регуляция апоптозных каскадов:

- МиРНК могут модифицировать экспрессию ключевых апоптозных белков, таких как Bcl-2, Вах и Caspase. Например, миРНК-21 может подавлять Bcl-2, что приводит к активации апоптоза в гипофизарных клетках, в то время как другие миРНК могут повышать его уровень, способствуя выживанию клеток.

2. Стресс и апоптоз:

- В ответ на стрессовые условия, такие как гипоксия или воспаление, некоторые миРНК могут усиливать апоптоз гипофизарных клеток. Например, миРНК-34a может быть активирована в условиях стресса и способствует активации каспаз, что приводит к программируемой гибели клеток.

3. Патологические состояния:

- В патологиях гипофиза, таких как аденомы, изменения в экспрессии миРНК могут приводить к нарушению баланс между пролиферацией и апоптозом. Например, сниженная экспрессия миРНК-15 и миРНК-16 может способствовать избытку клеток за счет снижения их апоптоза, что является одной из причин опухолевого роста [11].

Таблица 2. Примеры микроРНК и их влияние на гипофизарные клетки.

МикроРНК	Влияние на пролиферацию	Влияние на апоптоз
miR-221/222	Подавляют циклин D и CDK4, замедляя пролиферацию	Неявно влияют на устойчивость к апоптозу
miR-15a/16	Ингибируют путь PI3K/Akt, снижая пролиферацию	Повышают апоптоз, ингибируя Bcl-2
miR-21	Может способствовать выживанию клеток	Подавляет апоптоз через Bcl-2
miR-34a	Непосредственно не влияет на пролиферацию	Увеличивает апоптоз в условиях стресса
miR-7	Регулирует пролиферацию стволовых клеток	Участие в поддержании нормального апоптоза

Диагностика и молекулярные маркеры гипофизарных заболеваний.

Гипофиз, как центральный орган эндокринной системы, играет важную роль в регуляции множества физиологических процессов. Патологии гипофиза, такие как аденомы, гипопитуитаризм и другие нарушения, могут существенно влиять на здоровье пациента. Эффективная диагностика этих заболеваний является ключом к адекватному лечению. В последние годы молекулярные маркеры играют все более важную роль в диагностике гипофизарных заболеваний, позволяя повысить точность диагностики и предсказуемость течения болезни.

1. Основные методы диагностики гипофизарных заболеваний

1. Клиническое обследование:

- Оценка симптомов, таких как головные боли, нарушения зрения, изменения в весе, фертильности и уровне гормонов.
- Антропометрические данные (рост, вес) для выявления акромегалии или других синдромов.

2. Лабораторные исследования:

- Измерение уровня гипофизарных гормонов (GH, PRL, ACTH, TSH, LH, FSH) в крови.
- Тесты на стимуляцию/угнетение (например, тест на подавление кортизола в случае подозрения на болезнь Иценко-Кушинга).

3. Визуализация:

- Магнитно-резонансная томография (МРТ) для оценки размеров и структуры гипофиза и выявления опухолей.

4. Гистологическое исследование:

- Биопсия или хирургическая резекция опухоли с последующим микроскопическим анализом для определения типа опухоли и её дифференциации.

2. Молекулярные маркеры гипофизарных заболеваний

Молекулярные маркеры являются биомаркерами, которые могут использоваться для диагностики и мониторинга гипофизарных заболеваний. Они включают в себя специфические молекулы, которые можно обнаружить в тканях или биологических жидкостях.

1. Генетические маркеры:

- GNAS: Мутации в этом гене ассоциированы с множественными эндокринными неоплазиями, включая аденомы гипофиза. Эти мутации приводят к активации сигнальных путей, связанных с пролиферацией клеток.
- AIP: Мутации в этом гене также связаны с наследственной предрасположенностью к аденомам гипофиза. Оценка генетических мутаций может помочь в выявлении семейных случаев заболеваний.

- USP8: Частые мутации в этом гене ассоциированы с кортикотропными аденомами и могут быть полезны для диагностики и прогноза течения заболевания.

2. Эпигенетические изменения:

- Метилирование ДНК и изменения в экспрессии миРНК могут быть использованы в качестве молекулярных маркеров для диагностики гипофизарных аденом и их классификации. Например, миРНК-15 и миРНК-16 могут подавлять пролиферацию клеток и ингибировать опухолевый рост.

3. Биомаркеры гормонов:

- Измерение уровня пролактина (PRL) в сыворотке крови является важным для диагностики пролактином. Увеличение уровня PRL может свидетельствовать о наличии опухоли.

- Уровень кортизола в слюне или моче (с тестом на подавление кортизола) может быть использован для диагностики болезни Иценко-Кушинга.

4. Цитогенетические маркеры:

- Кариотипирование и флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH) могут быть использованы для выявления хромосомных аномалий, связанных с опухолевым ростом в гипофизе [22,24].

Таблица 3. Примеры молекулярных маркеров и их значение в диагностике

Молекулярный маркер	Заболевание	Значение в диагностике
GNAS	Аденомы гипофиза	Указывает на активацию пролиферативных путей; важен для диагностики наследственных синдромов.
AhR	Наследственные аденомы	Позволяет выявлять предрасположенность в семьях.
USP8	Кортикотропные аденомы	Может быть использован для определения подтипа аденомы и прогноза.
miR-15/miR-16	Гипофизарные аденомы	Показатели, связанные с подавлением

		опухолевого роста; могут служить потенциальными терапевтическими мишенями.
Уровень пролактина	Пролактиномы	Основной маркер для диагностики; уровень выше 200 нг/мл часто указывает на наличие опухоли.
Уровень кортизола	Болезнь Иценко-Кушинга	Важный диагностический критерий; повышение уровня в слюне подтверждает диагноз.

Современные подходы к лечению гипофизарных заболеваний.

Заболевания гипофиза, такие как аденомы и гипопитуитаризм, требуют индивидуального подхода к лечению, основанного на понимании сути заболевания и передовых технологиях. Хирургическое вмешательство является основным методом лечения аденом гипофиза, причем наиболее распространенным является трансфеноидальная операция. Эта малоинвазивная процедура используется для удаления крупных опухолей, которые сдавливают близлежащие структуры. В сложных случаях применяется транскраниальная хирургия. Медикаментозное лечение включает в себя использование таких препаратов, как бромкриптин и каберголин для лечения аденом и синтетических аналогов соматостатина для лечения акромегалии. В случаях гипопитуитаризма используется заместительная гормональная терапия. Лучевая терапия, например кибер-нож и гамма-нож, используется для уничтожения опухолевых клеток. Конформная лучевая терапия позволяет точно облучать опухоль, сводя к минимуму повреждение окружающих тканей. В настоящее время разрабатывается персонализированное лечение, основанное на молекулярных и генетических характеристиках опухоли. Психологическая поддержка и реабилитация, включая психотерапию и физическую реабилитацию, также важны для хорошего самочувствия пациентов [12,25].

Заключение

Лечение гипофизарных заболеваний представляет собой сложный и многоуровневый процесс, требующий интеграции различных подходов, включая хирургические, медикаментозные и лучевые методы. Понимание

патофизиологии и молекулярных механизмов, лежащих в основе этих заболеваний, существенно улучшает возможности для диагностики и индивидуализации терапии.

В последние годы наблюдается значительный прогресс в области молекулярной биологии и генетики, что позволяет разрабатывать более целенаправленные и эффективные лечебные стратегии. Это, в свою очередь, открывает новые горизонты в понимании и лечении гипофизарных патологий.

Существующие методы лечения должны быть адаптированы к индивидуальным потребностям каждого пациента, учитывая не только тип заболевания, но и его молекулярные и генетические особенности. Кроме того, важно помнить о значении психологической поддержки и реабилитации для пациентов, что способствует их успешному восстановлению и повышению качества жизни.

В будущем исследования в области молекулярной биологии и генетики, наряду с развитием новых технологий лечения, обещают дальнейшее улучшение исходов для пациентов с гипофизарными заболеваниями, что подчеркивает необходимость междисциплинарного подхода в этой области медицины.

Литература.

1. Аскарьянц В. П. СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ДИСФУНКЦИИ АДЕНОГИПОФИЗА В АСПЕКТЕ ФИЗИОЛОГИИ //EDITORIAL BOARD. – 2022. – С. 459.
2. Бейлерли О. А., Гареев И. Ф. Диагностика и терапия аденом гипофиза //Креативная хирургия и онкология. – 2019. – №. 4. – С. 311-316.
3. Бирюкова Е. В. Выбор препаратов десмопрессина для лечения центрального несахарного диабета //Ожирение и метаболизм. – 2017. – Т. 14. – №. 4. – С. 23-30.
4. Викторovich Р. ПОЛОВАЯ ФУНКЦИЯ МУЖЧИН С ГОРМОНАЛЬНО АКТИВНЫМИ И «НЕАКТИВНЫМИ» АДЕНОМАМИ ГИПОФИЗА //Москва. – 2014.
5. Волков В. П. К функциональной морфологии аденогипофиза человека в возрастном аспекте //Инновации в науке. – 2014. – №. 32. – С. 86-96.
6. Ганджальян Д. А. и др. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ, ПОЗВОЛЯЮЩИЕ ЗАПОДОЗРИТЬ У ДЕТЕЙ ГИПЕРКОРТИЦИЗМ //ИННОВАЦИИ. – №. 48. – С. 2532-2543.
7. Гареев И. Ф., Бейлерли О. А. Изучение роли микроРНК при аденоме гипофиза //Успехи молекулярной онкологии. – 2018. – Т. 5. – №. 2. – С. 8-15.
8. Далантаева Н. С., Дедов И. И. Генетические и обменные особенности семейных изолированных аденом гипофиза //Ожирение и метаболизм. – 2013. – №. 2 (35). – С. 3-10.
9. ДОЛЖНИКОВА М. Р. ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ГИПОФИЗА В РАЗНЫЕ ПЕРИОДЫ ЖИЗНИ. – Международный центр научного

- партнерства «Новая Наука»(ИП Ивановская ИИ)(ИП Ивановская ИИ)
 КОНФЕРЕНЦИЯ: СТУДЕНТ ГОДА 2023 Петрозаводск, 06 декабря 2023
 года Организаторы: Международный центр научного партнерства «Новая
 Наука».
10. КАМЫСБАЕВА Б. М. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ СОМАТУЛИНА В ПЕРВИЧНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ АКРОМЕГАЛИЕЙ //АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ФОРМИРОВАНИЯ ЗДОРОВОГО ОБРАЗА ЖИЗНИ, ПРОФИЛАКТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ И УКРЕПЛЕНИЯ ЗДОРОВЬЯ. – С. 138.
 11. Лапшина А. М. и др. Роль микроРНК в онкогенезе опухолей гипофиза и их практическая значимость //Терапевтический архив. – 2016. – Т. 88. – №. 8. – С. 115-120.
 12. Логвинова О. В. и др. Современные представления о патогенезе ожирения и новых подходах к его коррекции //Ожирение и метаболизм. – 2018. – Т. 15. – №. 2. – С. 11-16.
 13. Мельников М. Е. Развитие и нормальное строение гипофиза //Forcipe. – 2019. – №. Приложение. – С. 369-369.
 14. Михаленко Е. П., Щаюк А. Н., Кильчевский А. В. Сигнальные пути: механизм регуляции пролиферации и выживаемости опухолевых клеток //Молекулярная и прикладная генетика. – 2019. – Т. 26. – С. 145-157.
 15. Мустафин Р. Н. Вклад транспозонов в эпигенетическую регуляцию эмбриогенеза //Гены и клетки. – 2021. – Т. 16. – №. 1. – С. 10-14.
 16. Назаренко К. Г., Африкьян О. А. СИНДРОМ ШИХАНА: ПРОБЛЕМЫ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ //Нейроэндокринная патология. Вопросы репродукции человека. – 2017. – С. 186-195.
 17. Октябрьский О. Н., Смирнова Г. В. Редокс-регуляция клеточных функций (Обзор) //Биохимия. – 2007. – Т. 72. – №. 2. – С. 158-175.
 18. Плехова Н. Г., Королев Д. В., Шуматов В. Б. Молекулярные компоненты, иммунные и стволовые клетки в регенерации мягких тканей //Acta Biomedica Scientifica. – 2024. – Т. 9. – №. 1. – С. 73-84.
 19. Поносова В. О., Пронина И. В. Гипопитуитаризм (гипоталамо-гипофизарная недостаточность) //Студенческий форум. – 2020. – №. 26 (119). – С. 7.
 20. Рязанский С. С., Гвоздев В. А. Короткие РНК и канцерогенез (обзор) //Биохимия. – 2008. – Т. 73. – №. 5. – С. 640-655.
 21. Сергеев А. А., Грушевская В. П., Чопорова Н. В. РАЗВИТИЕ И СТРОЕНИЕ ГИПОФИЗА И ГИСТОФИЗИОЛОГИЯ ЕГО СТРУКТУРНЫХ ЭЛЕМЕНТОВ //Инновационные технологии в АПК: теория и практика. – 2023. – С. 232-234.
 22. Старостина Е. А. и др. Центральный несахарный диабет вследствие нейрогипофизита в периоде реконвалесценции после перенесенной COVID-19: представление клинического случая и обзор литературы //FOCUS. Эндокринология. – 2023. – Т. 4. – №. 4. – С. 82-88.

23. Таскаева Ю. С., Бгатова Н. П. Соли лития в экспериментальной онкологии (обзор литературы) // Сибирский научный медицинский журнал. – 2019. – Т. 39. – №. 5. – С. 12-18.
24. Урманова Ю. М., Миртухтаева М. Б. Маркеры агрессивности течения неактивных аденом гипофиза с инвазивным ростом. Обзор литературы // Международный эндокринологический журнал. – 2020. – Т. 16. – №. 5. – С. 421-426.
25. Хижняк О. О., Микитюк М. Р. Современные подходы к терапии болезни Иценко-Кушинга (обзор литературы) // Проблемы эндокринной патологии. – 2014. – №. 2. – С. 71-77.
26. Худайбердиев С. Т. и др. Гормональная Функция Аденогипофиза // Periodica Journal of Modern Philosophy, Social Sciences and Humanities. – 2023. – Т. 17. – С. 1-5.
27. Bossis I., Stratakis C. A. Minireview: PRKAR1A: normal and abnormal functions // Endocrinology. – 2004. – Т. 145. – №. 12. – С. 5452-5458.
28. Kit O. I. et al. The role of micro-RNA in the regulation of signal pathways in gliomas // Biomeditsinskaya khimiya. – 2017. – Т. 63. – №. 6. – С. 481-498.
29. Larigot L. et al. AhR signaling pathways and regulatory functions // Biochimie open. – 2018. – Т. 7. – С. 1-9.
30. Nikolenko V. N. et al. Endocrine-inactive pituitary tumors: pathology and current approaches to diagnosis and treatment // Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. – 2023. – Т. 15. – №. 4. – С. 89-93.
31. Rebollar-Vega R. G., Zuarth-Vázquez J. M., Hernández-Ramírez L. C. Clinical Spectrum of USP8 Pathogenic Variants in Cushing's Disease // Archives of Medical Research. – 2023. – С. 102899.