

ОСОБЛИВОСТІ СПАДКОВОЇ СХИЛЬНОСТІ ДО АДЕНОМ ГІПОФІЗА ЗА ДАНИМИ УКРАЇНСЬКОГО НЕЙРОЕНДОКРИНОЛОГІЧНОГО ЦЕНТРУ*

Ніколаєв Р. С.¹, Штандель С. А.¹, Хижняк О. О.^{1,2}, Микитюк М. Р.², Манська К. Г.¹

¹ ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України»,
м. Харків, Україна;

² Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України, м. Харків, Україна
oksana210562@gmail.com

Гормонально-активні пухлини (аденоми) гіпофіза сомато- (СТ) і соматомаотропіноми (СМТ), клінічними проявами яких є синдром акромегалії, за різними даними зустрічаються відносно рідко — 40–90 хворих на 1 мільйон населення. Загальна поширеність коливається в межах від 2,8 до 13,7 випадків на 100 000 осіб, а захворюваність становить від 0,2 до 1,1 випадків на 100 000 осіб [1–3]. Розвиток пухлини є складний багатоетапний процес, на який впливають генетичні, епігенетичні фактори і фактори навколишнього середовища, а також стан центральної нервової системи та мікрооточення пухлини [4–7]. У більшості випадків моноклональні пухлини гіпофіза, що продукують соматотропний гормон (СТГ), виникають *de novo* в результаті спорадичних мутацій, а саме генетичних порушень в різних генах, включаю-

чи AIP (aryl hydrocarbon receptor interacting protein), GNAS (guanine nucleotide-binding protein, alpha stimulating), MEN1, (GPR101G protein-coupled receptor 101), CDKN1B (cyclin-dependent kinase inhibitors 1B) та PRKAR1A (R1A subunit of protein kinase A). І саме особливості клінічного перебігу захворювання, прихильність хворих до лікування аналогами соматостатину та/або агоністами дофамінових рецепторів залежать від типу цих мутацій [8].

Родинні форми (як ізольовані, так і в рамках ендокринних синдромів) складають біля 5 % від усіх випадків аденом гіпофіза [9]. До спадкових синдромів, в рамках яких можуть з'явитися аденоми гіпофізу, відносять синдром багатьох ендокринних неоплазій 1 типу (МЕН 1), синдром багатьох ендокринних неоплазій 4 типу (МЕН 4), Карні комплекс (Carney complex, CNC) та

* Роботу виконано в межах планової наукової тематики ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України» «Розробка методології скринінгу гормонально-активних пухлин гіпофіза з урахуванням їх клініко-генетичних особливостей» (державний реєстраційний № 0117U007186).

Установою, що фінансує дослідження, є НАМН України.

Автори гарантують повну відповідальність за все, що опубліковано в статті.

Автори гарантують відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при виконанні роботи та написанні статті.

Рукопис надійшов до редакції 17.01.2020.

родинні ізольовані аденоми гіпофізу (Familial Isolated Pituitary Adenomas, FIPA) [10, 11]. Відомо, що причинами виникнення цих синдромів є мутації в генах MEN1, CDKN1B, PRKA1A и AIP, відповідно [12]. Також відомо, що мутації в генах DICER1 та SDH формують схильність до розвитку аденом гіпофізу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Аналіз родинного накопичення захворювань та спадкової схильності до акромегалії проводився за допомогою генетичного обстеження 30 хворих на акромегалію, середній вік яких складав $(41,62 \pm 2,71)$ років, а середній вік початку захворювання — $(35,63 \pm 2,46)$ років, відповідно. Всі хворі проходили обстеження в нейроендокринологічному центрі ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМНУ». Для визначення спрямованості добору вивчалися дані акушерського анамнезу жінок у пострепродуктивному віці (більш ніж 45 років): 2106 здорових мешканок м. Харкова та 15 хворих на акромегалію.

Отримання генеалогічних відомостей здійснювалось загальноприйнятими методами з використанням анкети опитування. Фенотип пробанда оцінювався за даними історії хвороби, а при визначенні фенотипу хворих родичів застосовувався анкетний метод та дані з історії хвороби пробанда. Обстежені були розподілені на чотири групи за ступенем метизації. Особи, батьки та

Між тим, на сьогодні залишаються невизначеними особливості успадкування спорадичних СТ — аденом гіпофізу. Тобто, **метою** даного дослідження було дослідити особливості спадкової схильності до новоутворень гіпофізу.

прабатьки яких були однієї національності, походженням з одного малого селища, належали до першого ступеня метизації; одна національність батьків та прабатьків, їх походження з різних селищ або одного міста — другий ступінь метизації, третій — батьки належать до етнічно близьких національностей, четвертий — особи, батьки яких належали до різних, етнічно віддалених національностей. Генетичний аналіз виконувався за допомогою послідовного тестування моногенної менделевської [13, 14] та полігенної (D. Falconer'a) моделей успадкування [15, 16]. Проведено оцінки «популяційної частоти» або «накопиченої захворюваності» [17, 18]. Було розраховано відносну адаптивність (w) та коефіцієнт добору (s), при цьому w оцінювалась як добуток плодючості та виживаності, а $s = 1 - w$. [19]. Спрямованість добору оцінювали за різницею між коефіцієнтами добору в популяції та серед хворих ($\Delta s = s_{\text{поп}} - s_{\text{вз}}$). Статистичну обробку результатів виконували із використанням критеріїв F та χ^2 [20].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Акромегалія — захворювання, що детерміновано генетично і формується в залежності від віку. Для визначення особливостей її спадкової обтяженості було досліджено розподіл ендокринних захворювань у родинах хворих та розповсюдженість у популяції Харківської області. Вихідні дані, наведені у таблиці 1. Отримані частоти хворих на акромегалію серед родичів першого та другого ступеня споріднення перевищують показники частоти акромегалії в популяції Харківської області, тобто має місце родинне накопичення цього захворювання.

Тестування моногенної менделевської моделі успадкування визначило невідповідність фактичного розподілу хворих на акромегалію серед сібсів для усіх типів шлюбів, що очікувався теоретично ($p < 0,05$) в рамках моногенної аутосомно-рецесивної моделі успадкування (табл. 2).

Аутосомно-домінантна модель для захворювань, що вивчалися, відкидалася у зв'язку із наявністю хворих нащадків у здорових батьків. У зв'язку з цим визначення значущості генетичних факторів та факторів навколишнього середовища в детермінації акромегалії було проведено

Таблиця 1

**Частота акромегалії
серед родичів пробандів та в популяції**

Клас родичів	Хворий на акромегалію		
	Загальна кількість	Абс	(% ± m _s)
Сібси	43	0	0,00 ± 1,51
Батьки	60	1	1,67 ± 1,67
Діти	40	0	0,00 ± 1,56
Батьки + діти	100	0	1,00 ± 1,00
Діди (бабки)	72	0	0,00 ± 1,17
Дядьки (тітки)	135	0	0,00 ± 0,86
Популяція		0,0026%	

Таблиця 2

Сегрегаційний аналіз захворювання

Хворий на	Тип шлюбу у батьків	Кількість родин	Сегрегаційна частота		Стандартне відхилення (δ)	Вірогідність різниць (P)
			очікувана	що спостерігалась		
Акромегалія	З × З	24	0,250	0,000	0,000	< 0,05
	З × Х	1	0,500	0,000	0,000	< 0,05

¹ З — здоровий;

² Х — хворий.

Таблиця 3

Компонентний розклад фенотипової дисперсії

Показник	% ± m _s
Коефіцієнт успадкування «у вузькому сенсі» (G _A)	92,20 ± 20,40
Домінантна компонента (G _D)	—
Генетична складова (G)	92,20
Середовищна складова (E)	7,80

за методом D. Falconer'a для полігенної моделі успадкування.

Для розкладу загальної фенотипової дисперсії схильності до акромегалії було отримано коефіцієнт, який склав ($r = 0,000 \pm 0,000$; $p < 0,001$) між сібсами, а між батьками ($r = 0,461 \pm 0,102$; $p > 0,05$). Коефіцієнт кореляції в парах «пробанд-батьки» для хворих на акромегалію був вищим, ніж відповідні показники у сібсових парах. Для коректування впливу вікового фактору було оцінено лише розподіл батьків хворих на акромегалію за виключенням даних про дітей хворих.

При розкладі загальної фенотипової дисперсії схильності до акромегалії із ви-

користанням даних про батьків та сібсів адекватним було рішення, що включало оцінку $G_A = (92,20 \pm 20,40 \%$, табл. 3).

Отримані дані про відповідність акромегалії полігенному успадкуванню підтверджують літературні джерела про гени, що приймають участь в системі генетичного контролю акромегалії.

Клональна природа аденом гіпофіза і відсутність поєднаної гіперплазії аденогіпофіза у більшості хворих доводять наявність молекулярного дефекту, а тісний функціональний зв'язок між гіпоталамусом і гіпофізом дозволяє зробити припущення, що аденоми гіпофіза є результатом внутрішньогіпофізарної аномалії або пору-

шень регуляторних механізмів внаслідок гіпоталамічної дисфункції.

Численні спостереження свідчать також про походження аденом гіпофіза в результаті внутрішньогіпофізарних генетичних аномалій, порушень факторів транскрипції ростових факторів і сигнальних білків, які виступають промоторами моноклонального росту трансформованого аденомациту [21]. Підтвердженням цієї теорії є той факт, що близько 80% СТГ-секретуючих аденом гіпофіза мають моноклональне походження [22]. До генетичних порушень, які можуть виступати індукторами аденом гіпофіза, відносять активацію клітинних протоонкогенів і втрату генів-супресорів пухлин (антионкогенів) [23]. Мутантні алелі протоонкогенів є домінантними і здат-

ні трансформувати клітини, незважаючи на одночасну експресію нормальної алелі. До групи протоонкогенів відносять родину генів, трансформуючих пухлину гіпофіза (*hPITG*), *gsp*- і *ras*-онкогени [24]. Надлишкову експресію генів, трансформуючих пухлину гіпофіза, виявлено в 90% СТГ-секретуючих аденом гіпофіза, мутацію *gsp*-онкогена — в 40% [25].

Акромегалія представляє собою унікальну біологічну модель, сформовану внаслідок персистуючої ендогенної стимуляції СТГ і ІРФ-1 функціональної і мітогенної клітинної активності [26]. Показано, що неконтрольоване збільшення клітинної маси супроводжується зниженням афінитету, рецепторної щільності клітин з розвитком видової деспеціалізації і чутливості тканин

Таблиця 4

Родинне накопичення захворювань у хворих на акромегалію, (% ± m_o)

Патологія	Клас родичів	Хворий на акромегалію
Захворювання ОРА	Сібси	6,98 ± 3,93
	Батьки	8,33 ± 3,60
	Діти	0,00 ± 1,56
	Діди (бабки)	1,39 ± 1,39
	Дядьки (тітки)	2,96 ± 1,46
	Родичі 1 та 2 ступеня спорідненості	4,19 ± 1,14
РЩЗ	Сібси	0,00 ± 1,51
	Батьки	0,00 ± 1,28
	Діти	0,00 ± 1,56
	Діди (бабки)	1,39 ± 1,39
	Дядьки (тітки)	0,47 ± 0,47
	Родичі 1 та 2 ступеня спорідненості	0,65 ± 0,46
ВЗ	Сібси	0,00 ± 1,51
	Батьки	5,00 ± 2,84
	Діти	0,00 ± 1,56
	Діди (бабки)	0,00 ± 1,17
	Дядьки (тітки)	1,48 ± 1,04
	Родичі 1 та 2 ступеня спорідненості	1,61 ± 0,72
Онкопатологія	Сібси	6,98 ± 3,93
	Батьки	16,67 ± 4,85
	Діти	0,00 ± 1,56
	Діди (бабки)	1,39 ± 1,39
	Дядьки (тітки)	2,97 ± 1,47
	Родичі 1 та 2 ступеня спорідненості	5,81 ± 0,57

**Родинне накопичення
ендокринних та соматичних захворювань
у хворих на акромегалію, (% ± m_o)**

Патологія	Клас родичів	Хворий на акромегалію	
ЦД 2 типу	Сібси	4,65 ± 3,25	
	Батьки	3,33 ± 2,34	
	Діти	0,00 ± 1,56	
	Діди (бабки)	9,72 ± 3,52	
	Дядьки (тітки)	0,74 ± 0,74	
	Родичі 1 та 2 ступеня спорідненості	3,87 ± 1,10	
ЦД 1 типу	Сібси	0,00 ± 1,51	
	Батьки	0,00 ± 1,28	
	Діти	0,00 ± 1,56	
	Діди (бабки)	1,39 ± 1,39	
	Дядьки (тітки)	2,22 ± 1,27	
	Родичі 1 та 2 ступеня спорідненості	1,29 ± 0,64	
Складова МС	АГ	Сібси	18,60 ± 6,00
		Батьки	35,00 ± 6,21
		Діти	2,50 ± 2,50
		Діди (бабки)	9,72 ± 3,52
		Дядьки (тітки)	8,89 ± 2,46
		Родичі 1 та 2 ступеня спорідненості	15,48 ± 2,06
	Ожиріння	Сібси	9,30 ± 4,48
		Батьки	6,67 ± 3,25
		Діти	5,00 ± 3,49
		Діди (бабки)	15,28 ± 4,27
		Дядьки (тітки)	2,96 ± 1,46
		Родичі 1 та 2 ступеня спорідненості	8,06 ± 1,54
	ІХС	Сібси	13,95 ± 5,35
		Батьки	15,00 ± 4,64
		Діти	0,00 ± 1,56
		Діди (бабки)	6,94 ± 3,02
		Дядьки (тітки)	5,93 ± 2,04
		Родичі 1 та 2 ступеня спорідненості	9,03 ± 1,63

до регуляторного, трофічного і стимулюючого гормонального впливу. Вищезначені зміни призводять до втрати тканинами видової специфічності, що сприяє прогресуванню поліорганичних і гормонально-метаболических порушень, розвитку гіперпластичних процесів, які зберігають свою клінічну значущість навіть після досягнення адекватного клініко-гормонального контролю захворювання [27].

У таблиці 4 наведені порівняльні характеристики родинного накопичення захворювань опорно-рухливого апарату (ОРА), раку щитоподібної залози (РЩЗ), вузлового зобу (ВЗ) та злоякісних новоутворень у хворих на акромегалію.

Отримані дані визначили існування спадкової обтяженості на захворювання ОРА, РЩЗ, ВЗ та онкопатології серед хворих акромегалію. Слід відзначити більшу

кількість родичів, хворих на захворювання ОРА та злоякісних новоутворень, ніж родичів, хворих на пухлини ЩЗ. Наведені дані свідчать, що існування в родоводі батьків, хворих на злоякісні новоутворення та захворювання ОРА, свідчить про вплив генів, формуючих схильність до захворювань ОРА та новоутворень в виникненні спадкової схильності до акромегалії. Цей висновок доповнює уявлення про полігенне успадкування захворювання, яке було доведено вище. Таким чином спадкова обтяженість на захворювання ОРА та різні злоякісні новоутворення є факторами ризику розвитку акромегалії.

Також було проаналізовано родинне накопичення інших ендокринних та соматичних захворювань: цукровий діабет 2 типу (ЦД 2 типу), цукровий діабет 1 типу (ЦД 1 типу), метаболічний синдром (МС), ожиріння, ішемічну хворобу серця (ІХС) артеріальну гіпертензію (АГ), у хворих на акромегалію (таблиця 5).

Аналіз родинного накопичення ендокринних захворювань у хворих на акромегалію не визначив значну кількість хворих на ендокринні захворювання родичів.

Дані акушерського анамнезу, що були використані як основа для рахування показників відносної адаптивності, наведені в таблицях 6 та 7.

Серед хворих на акромегалію та здорових жінок значущих відмінностей визначено не було ($\chi^2 = 3329$, $df = 8$, $p = 0,045$). Показники вагітностей та позаматкових вагітностей у хворих на акромегалію і в популяції практично не відрізнялись (таблиця 7), однак, кількість спонтанних абортів у хворих на акромегалію була вищою, ніж в контролі. Це свідчить про те, що на стадії ембріогенезу має місце деякий добір проти акромегалії.

Аналіз виживаності нащадків здорових жінок та матерів з акромегалією не зафіксував підвищеної смертності серед дітей хворих жінок. Отримані дані свідчать про більш високу відносну адаптивність у хворих на акромегалію у порівнянні із здоровим фенотипом. Величина коефіцієнту добору в групі хворих була значно нижче (дорівнювалась нулю), ніж у здорових жінок мешканок Харківської області. Проведене дослідження свідчить, що має місце позитивна спрямованість добору (Δs)

Таблиця 6

Показники акушерського анамнезу, відносної адаптивності і коефіцієнтів добору у здорових та хворих на акромегалію, (% \pm m_o)

Показник		Здорова мешканка м. Харкова n = 2106	Жінка з акромегалією, n = 15
Вагітності, кількість на жінку		4,06 \pm 0,07	3,33 \pm 0,45
Пологи, кількість на жінку		1,41 \pm 0,03	1,60 \pm 0,24
Спонтанні аборти, кількість на жінку		0,08 \pm 0,01	0,27 \pm 0,15
Позаматкові вагітності, кількість на жінку		0,03 \pm 0,01	0,00 \pm 0,00
Жінки, що не мають дітей, (%)		12,35 \pm 0,72	13,33 \pm 9,08
Діти, які дожили до 25 років (частка)		0,972	1,000
Діти, які померли до 25 років (частка)		0,028	0,000
Відносна адаптивність (w)	Компонента плодючості	0,881	1,000
	Компонента виживаності	0,992	1,000
	Сумарна пристосовуваність	0,874	1,000
Коефіцієнт добору (s)		0,126	0
Направленість отбора ($\Delta s = s_{\text{поп}} - s_{\text{бол}}$)			0,126

Таблиця 7

Розподіл жінок за кількістю пологів (n)

Кількість пологів	Здорова жінка, n = 2106	Хвора на акромегалію, n = 15
0	260	2
1	953	4
2	735	7
3	125	2
4	17	0
5	6	0
6	4	0
7	4	0
11	1	0
χ^2		3,329
p		0,504

Таблиця 8

Розподіл пробандів за ступенем метізації, (% \pm m_o)

СМ	Хворий на акромегалію, n = 30	Контрольна група, n = 366
1	10,00 \pm 5,57	19,90 \pm 2,20
2	46,67 \pm 9,26	44,01 \pm 2,70
3	40,00 \pm 9,10	30,00 \pm 2,50
4	3,33 \pm 3,33	6,10 \pm 1,30

акромегалії, що призводить до зростання в популяції частоти генів схильності до цього захворювання.

Для дослідження впливу аутбридинга на схильність до акромегалії було досліджено розподіл хворих та здорових мешканців м. Харкова за ступенем метізації (СМ) (таблиця 8).

Результати аналізу свідчать про відсутність значущих різниць в розподілі хворих на акромегалію за СМ у порівнянні з контрольною групою.

Таким чином, аналіз родинного накопичення захворювань та спадкової схильності до акромегалії, що проводилося за допомогою генетичного обстеження 30 хворих на акромегалію, визначив відповідність успадкування захворювання параметрам полігенної моделі D. Falconer'a.

Внесок генетичних факторів в розвиток акромегалії становить 92,2%, а на середовищні фактори приходить 7,8%. Сегрегаційний аналіз виявив аутосомно-

домінантний тип успадкування досліджуваної патології. Доведено, що факторами ризику розвитку акромегалії є спадкова обтяженість на захворювання опорно-рухового апарату та різні злоякісні новоутворення.

Встановлено існування позитивної спрямованості добору акромегалії, що призводить до зростання в популяції частоти генів схильності до цього захворювання. Отримані дані можуть бути використані для виділення груп ризику, які потребують динамічного спостереження, що дозволить зменшити економічні витрати, пов'язані з пізньою діагностикою захворювання, і основою алгоритму діагностики хворих із сімейними аденомами гіпофіза в майбутньому.

Безперечно, що в майбутньому пошуки генів-кандидатів акромегалії залишаються актуальними, а результати цих досліджень можуть бути вагомим внеском в профілактику цього важкого захворювання.

ВИСНОВКИ

1. Генетичний аналіз визначив відповідність успадкування акромегалії параметрам полігенної моделі D. Falconer'a. Генетична складова схильності до захворювання складає 92,20 %. Не визначено впливу ступеня метізації на розвиток акромегалії.
2. Факторами ризику розвитку акромегалії є спадкова обтяженість на захворювання опорно-рухового апарату та різні злоякісні новоутворення. Існує позитивна спрямованість добору акромегалії, що призводить до зростання в популяції частоти генів схильності до цього захворювання.

ЛІТЕРАТУРА
(REFERENCES)

1. Lavrentaki A, Paluzzi A, Wass JA, Karavitaki N. *Pituitary* 2017; 20(1): 4-9. doi: 10.1007/s11102-016-0754-x.
2. Maione L, Chanson P. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2019; 33(2): 101264. doi: 10.1016/j.beem.2019.02.001.
3. Hyzhnjak OO, Mykytjuk MR. *Endokrynologija* 2010; 15(1): 107-114.
4. Gao M, Zhu B, Xu Z, et al. *BMC Med Genet* 2018; 19(1): 182. doi: 10.1186/s12881-018-0698-2.
5. Sapochnik M, Nieto LE, Fuertes M, Arzt E. *Biochem Genet* 2016; 54(2): 107-119. doi: 10.1007/s10528-015-9709-6.
6. Rostomyan L, Daly AF, Petrossians P, Nachev E, et al. *Endocr Relat Cancer* 2015; 22(5): 745-757. doi: 10.1530/ERC-15-0320.
7. Khyzhnyak O, Mykytyuk M, Guk M, et al. *Probl Endocrine Pathology* 2019; 68(2): 119-130. doi: 10.21856/j-PEP.2019.2.17.
8. Matsumoto R, Izawa M, Fukuoka H, et al. *Endocr J* 2016; 63(11): 953-963. doi: 10.1507/endoerj.EJ16-0075.
9. Iacovazzo D, Hernández-Ramírez LC, Korbonits M. *Expert Rev Endocrinol Metab* 2017; 12(2): 143-153. doi: 10.1080/17446651.2017.1306439.
10. Hernandez-Ramirez LC, Korbonits M. Pituitary Disorders: Diagnosis and Management; In: E. R. Laws, S. Ezzat, S. L. Asa, et al. 1st ed., *John Wiley & Sons*, 2013: 87-110.
11. Hernández-Ramírez LC, Gabrovská P, Dřines J, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100(9): E1242–E1254. doi: 10.1210/jc.2015-1869.
12. Chahal HS, Chapple JP, Frohman LA, et al. *Trends Endocrinol Metab* 2010; 21: 419-427. doi: 10.1016/j.tem.2010.02.007.
13. Merfi JeA, Chejz GA. Osnovy mediko-geneticheskogo konsul'tirovanija, *Moskva*, 1979: 389 p.
14. Val'd I. Problemy medicinskoj genetiki, *Moskva*, 1970: 130-153.
15. Benevolenskaja LI, Finogenova SA, Alekseeva LI, Jerdes Sh. *Genetika* 1991; 27(1): 138-146.
16. Fal'koner DS. Vvedenie v genetiku kolichestvennyh priznakov, *Moskva*, 1985: 486 p.
17. Kerimi NB, Sergeev AS, Mazoveckij AG, et al. *Genetika* 1984; 20(1): 166-176.
18. Bojarskij AJa. Naselenie i metody ego izuchenija, *Moskva*, 1975: 264 p.
19. Ajala F, Kajger D. Sovremennaja genetika, *Moskva*, 1988; 3: 335 p.
20. Lakin GF. Biometrija: ucheb. posobie dlja biol. spec. vuzov, *Moskva*, 1990: 352 p.
21. Korbonits M, Morris DG, Nanzer A, et al. *Front Horm Res* 2004; 32: 63-95. doi: 10.1159/000079038.
22. Lopes MB. *Eurosurg Focus* 2010; 29(4): E2. doi: 10.3171/2010.7.FOCUS10169.
23. Gadelha MR, Trivellin G, Hernández Ramírez LC, Korbonits M. *Front Horm Res* 2013; 41: 111-140. doi: 10.1159/000345673.
24. Minematsu T, Suzuki M, Sanno N, et al. *Endocr Pathol* 2006; 17(2): 143-153. doi: 10.1385/ep:17:2:143.
25. Jia W, Lu R, Jia G, et al. *Tumour Biol* 2013; 34(3): 1559-1567. doi: 10.1007/s13277-013-0686-2.
26. Ben-Shlomo A, Melmed S. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008; 37(1): 101-122. doi: 10.1016/j.ecl.2007.10.002.
27. Gullu S, Keles H, Delibasi T, et al. *Eur J Endocrinol* 2004; 150: 465-471. doi: 10.1530/eje.0.1500465.

ОСОБЛИВОСТІ СПАДКОВОЇ СХИЛЬНОСТІ ДО АДЕНОМ ГІПОФІЗА ЗА ДАНИМИ УКРАЇНСЬКОГО НЕЙРОЕНДОКРИНОЛОГІЧНОГО ЦЕНТРУ

Ніколаєв Р. С.¹, Штандель С. А.¹, Хижняк О. О.^{1,2}, Микитюк М. Р.², Манська К. Г.¹

¹ ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України»,
м. Харків, Україна;

² Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України, м. Харків, Україна
oksana210562@gmail.com

Гормонально-активні пухлини (аденоми) гіпофіза сомато- (СТ) і соматоматотропінами (СМТ), клінічними проявами яких є синдром акромегалії відносяться до класу рідкісних (органних) захворювань. Розвиток пухлини є складний багатоетапний процес, на який впливають генетичні, епігенетичні фактори і фактори навколишнього середовища, а також стан центральної нервової системи та мікрооточення пухлини. У більшості випадків моноклональні пухлини гіпофіза, що продукують соматотропний гормон (СТГ), виникають *de novo* в результаті спорадичних мутацій. Між тим, на сьогодні залишаються невизначеними особливості успадкування спорадичних СТ — аденом гіпофізу.

Мета дослідження було дослідити особливості спадкової схильності до доброякісних новоутворень гіпофізу.

Матеріали і методи. Аналіз родинного накопичення захворювань та спадкової схильності до акромегалії проводилося за допомогою генетичного обстеження 30 хворих на акромегалію, середній вік яких складав $(41,62 \pm 2,71)$ років. Для визначення спрямованості добору вивчалися дані акушерського анамнезу жінок у пострепродуктивному віці (більш ніж 45 років) у 2106 здорових мешканок м. Харкова та 15 хворих на акромегалію. Отримання генеалогічних відомостей здійснювалось загальноприйнятими методами з використанням анкети опитування. Фенотип пробанда оцінювався за даними історії хвороби, а при визначенні фенотипу хворих родичів застосовувався анкетний метод та дані з історії хвороби пробанда. Генетичний аналіз виконувався за допомогою послідовного тестування моногенної менделєвської та полігенної (D. Falconer'a) моделей успадкування. Проведено оцінку «популяційної частоти» або «накопиченої захворюваності». Було розраховано відносна адаптивність (w) та коефіцієнт добору (s), при цьому w оцінювалась як добуток плодючості та виживаності, а $s = 1 - w$. Спрямованість добору оцінювали за різницею між коефіцієнтами добору в популяції та серед хворих ($\Delta s = s_{\text{поп}} - s_{\text{вз}}$). Статистичну обробку результатів виконували із використанням критеріїв F та χ^2 .

Результати та їх обговорення. Генетичний аналіз визначив відповідність успадкування акромегалії параметрам полігенної моделі D.Falconer'a. Генетична складова схильності до захворювання складає 92,20%. Не визначено впливу ступеня метизації на розвиток акромегалії. Факторами ризику розвитку акромегалії є спадкова обтяженість на захворювання опорно-рухового апарату та різні злоякісні новоутворення. Існує позитивна спрямованість добору акромегалії, що призводить до зростання в популяції частоти генів схильності до цього захворювання.

Ключові слова: акромегалія, аденома гіпофіза, спадкова обтяженість, генетичний аналіз.

ОСОБЕННОСТИ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К РАЗВИТИЮ АДЕНОМЫ ГИПОФИЗА ПО ДАННЫМ УКРАИНСКОГО НЕЙРОЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКОГО ЦЕНТРА

Ніколаєв Р. С.¹, Штандель С. А.¹, Хижняк О. О.^{1,2}, Микитюк М. Р.², Манская Е. Г.¹

¹ ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України»,
г. Харьков, Україна;

² Харьковская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины,
г. Харьков, Украина
oksana210562@gmail.com

Гормонально-активные опухоли (аденомы) гипофиза сомато- (СТ) и соматоматотропиномы (СМТ), клиническими проявлениями которых является синдром акромегалии относятся к классу редких (органых) заболеваний. Развитие опухоли обусловлено сложным многоэтапным процессом, на который влияют генетические, эпигенетические факторы и факторы окружающей среды, а также состояние центральной нервной системы и микроокружения опухоли. В большинстве случаев моноклональные СТГ-секретирующие опухоли гипофиза, возникают *de novo* в результате спорадических мутаций. Между тем, на сегодня остаются мало изученными особенности наследования спорадических СТ — аденом гипофиза.

Цель исследования: исследовать особенности наследственной предрасположенности к доброкачественным новообразованиям гипофиза.

Материалы и методы. Анализ семейного накопления заболеваний и наследственной предрасположенности к акромегалии проводилось с помощью генетического обследования 30 больных акромегалией, средний возраст которых составлял $(41,62 \pm 2,71)$ лет. Для определения направленности отбора изучались данные акушерского анамнеза женщин в пострепродуктивном возрасте (более 45

лет) у 2106 здоровых жителей г. Харькова и 15 больных акромегалией. Получение генеалогических сведений проводили общепринятыми методами с использованием анкеты. Фенотип пробанда оценивали по данным истории болезни, а при определении фенотипа больных родственников применяли анкетный метод и данные из истории болезни пробанда. Генетический анализ выполняли с помощью последовательного тестирования моногенных менделевской и полигенной (D. Falconer'a) моделей наследования. Было проведено оценку «популяционной частоты» или «накопленной заболеваемости». Было рассчитано относительную адаптивность (w) и коэффициент отбора (s), при этом w оценивали как произведение плодовитости и выживаемости, а $s = 1 - w$. Направленность отбора оценивали по разнице между коэффициентами отбора в популяции и среди больных ($\Delta s = s_{\text{поп}} - s_{\text{БЗ}}$). Статистическую обработку результатов выполняли с использованием критериев F и χ^2 .

Результаты и их обсуждение. Генетический анализ определил соответствие наследования акромегалии параметрам полигенной модели D. Falconer'a. Генетическая составляющая предрасположенности к заболеванию составляет 92,20%. Не выявлено влияния степени метизации на развитие акромегалии. Факторами риска развития акромегалии является наследственная отягощенность по заболеваниям опорно-двигательного аппарата и различным злокачественным новообразованиям. Существует положительная направленность отбора акромегалии, что приводит к росту в популяции частоты генов предрасположенности к этому заболеванию.

Ключевые слова: акромегалия, аденома гипофиза, наследственная отягощенность, генетический анализ.

FEATURES OF HEREDITARY APTITUDE TO THE DEVELOPMENT OF THE PITUITARY ADENOMA ACCORDING TO THE DATA OF THE UKRAINIAN NEURO-ENDOCRINOLOGICAL CENTER

R. Nikolaiev¹, S. Standel¹, O. Khyzhnyak^{1,2}, M. Mykytyuk², K. Manska¹

¹ *SI «V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of NAMS of Ukraine», Kharkiv, Ukraine;*

² *Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Educations, Kharkiv, Ukraine
oksana210562@gmail.com*

Hormone-active tumors (adenomas) of the pituitary gland of somato- (ST) and somatototropinomas (SMT), the clinical manifestations of which is acromegaly, belong to the class of rare (orphan) diseases. The development of the tumor is due to a complex multi-stage process, which is influenced by genetic, epigenetic and environmental factors, as well as the state of the central nervous system and the microenvironment of the tumor. In most cases, monoclonal GH-secreting pituitary tumors arise de novo as a result of sporadic mutations. Meanwhile, there are remain little studied about features of inheritance of sporadic pituitary adenoma.

The aim of this study is to investigate the features of a hereditary predisposition to benign neoplasms of the pituitary gland.

Materials and methods. Analysis of the family accumulation of diseases and a hereditary predisposition to acromegaly was carried out using a genetic examination of 30 patients with acromegaly, whose average age was (41.62 ± 2.71) years. To determine the direction of selection, we studied the data of obstetric history of women in post-reproductive age (more than 45 years) in 2106 healthy residents of Kharkov and 15 patients with acromegaly. Genealogical information was obtained by conventional methods using the questionnaire. The proband phenotype was evaluated according to the history of the disease, and when determining the phenotype of sick relatives, the questionnaire method and data from the proband case history were used. Genetic analysis was performed using sequential testing of monogenic Mendelian and polygenic (D. Falconer) inheritance models. An assessment of «population frequency» or «cumulative incidence» was conducted. The relative adaptability (w) and the selection coefficient (s) were calculated, while w was estimated as the product of fertility and survival, and $s = 1 - w$. The direction of selection was evaluated by the difference between the selection coefficients in the population and among patients ($\Delta s = s_{\text{поп}} - s_{\text{БЗ}}$). Statistical processing of the results was performed using criteria F and χ^2 .

Results. Genetic analysis determined the correspondence of acromegaly inheritance to the parameters of the D. Falconer polygenic model. The genetic component of the predisposition to the disease is 92.20%. No effect of the degree of metization on the development of acromegaly was revealed. Risk factors for the development of acromegaly are hereditary burden of diseases of the skeletal system and various malignant neoplasms. There is a positive trend in the selection of acromegaly, which leads to an increase in the population of the frequency of genes of predisposition to this disease.

Key words: acromegaly, pituitary adenoma, hereditary aptitude, genetic analysis.