

Е.Г. Пржиялковская, П.О. Османова, Е.О. Мамедова, А.С. Луценко,
Ж.Е. Белая, Г.А. Мельниченко

Национальный медицинский центр эндокринологии, Москва, Российская Федерация

Предиктивные биомаркеры в лечении акромегалии: обзор литературы

В эпоху персонализированной медицины лечение акромегалии требует изменения подхода от метода «проб и ошибок» до индивидуального подбора оптимального лечения на основании измеряемых параметров. Соблюдение стандартного алгоритма ведения пациентов с акромегалией с выбором нейрохирургического лечения в качестве основного и аналогов соматостатина в качестве первой линии медикаментозной терапии при неэффективном оперативном вмешательстве препятствует достижению ремиссии у пациентов, резистентных к данным видам терапии. Внедрение предиктивных биомаркеров в клиническую практику позволит быстрее достичь ремиссии заболевания и снизить финансовые затраты на неэффективные методы лечения. Этот обзор представляет данные исследований потенциальных предиктивных биомаркеров при различных методах лечения акромегалии. Согласно анализу публикаций, наибольшее количество результатов посвящено предсказанию резистентности к аналогам соматостатина. К надежным биомаркерам, предсказывающим неэффективность аналогов соматостатина, относят низкую иммуноэкспрессию соматостатиновых рецепторов 2-го типа и белка AIP, редкогранулированный тип аденомы гипофиза и гиперинтенсивный сигнал на T2-взвешенных изображениях при магнитно-резонансной томографии гипофиза. В то же время поиск предикторов эффективности терапии пегвисомантом сфокусирован на изучении рецептора к соматотропному гормону и открывает новые возможности для фармакогеномных исследований. Таким образом, необходимо расширение области поиска предиктивных биомаркеров при разных методах лечения акромегалии. Особенно важно выявление биомаркеров, не требующих обязательного удаления опухоли. Большой интерес вызывает исследование эпигенетических биомаркеров, в частности микроРНК, которые осуществляют посттранскрипционную регуляцию экспрессии генов. Изучение циркулирующих в крови микроРНК при акромегалии открывает перспективы для внедрения персонализированного подхода в лечении данного заболевания.

Ключевые слова: акромегалия, предиктивные биомаркеры, трансфеноидальная аденомэктомия, аналоги соматостатина.

(Для цитирования: Пржиялковская Е.Г., Османова П.О., Мамедова Е.О., Луценко А.С., Белая Ж.Е., Мельниченко Г.А. Предиктивные биомаркеры в лечении акромегалии: обзор литературы. *Вестник РАМН*. 2019;74(6):430–440. doi: 10.15690/vramn1181)

Введение

В эпоху персонализированной медицины особое значение приобретает принятие врачом решения на основе объективных данных, в том числе биомаркеров. Соглас-

но терминологии специальной рабочей группы США (Biomarkers Definitions Working Group), принятой в 2001 г., биомаркеры — это количественно определяемые биологические параметры, которые отражают протекание нормальных физиологических и патологических процес-

E.G. Przhlyalkovskaya, P.O. Osmanova, E.O. Mamedova, A.S. Lutsenko,
Z.E. Belaya, G.A. Melnichenko

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

Predictive Biomarkers in the Treatment of Acromegaly: A Review of the Literature

In the era of personalized medicine treatment of acromegaly requires the individual selection of optimal treatment based on the measured parameters. Following the standard algorithm for the management of patients with acromegaly with the choice of neurosurgical treatment as the main and somatostatin analogues as the first line of drug therapy with ineffective surgery prevents the achievement of remission in patients resistant to these types of therapy. The introduction of predictive biomarkers in clinical practice will allow to achieve remission of the disease faster and reduce the financial costs of ineffective treatments. We collected information of possible predictive biomarkers in acromegaly from literature. This review presents data from studies of potential predictive biomarkers in different treatments of acromegaly. According to the analysis of publications, the greatest number of results is devoted to the prediction resistance to somatostatin analogues. Reliable biomarkers predicting the inefficiency of somatostatin analogues include low immunoeexpression of somatostatin receptors type 2 and AIP protein, rarely granular type of pituitary adenoma and hyperintensive signal on T2-weighted images in magnetic resonance imaging of the pituitary gland. At the same time, the search for predictors of the effectiveness of pegvisomant is focused on the study of the receptor of growth hormone and opens up new opportunities for pharmacogenomic research. Thus, it is necessary to expand the search of predictive biomarkers for different methods of acromegaly's treatment. It is especially important to identify biomarkers that do not require mandatory removal of the tumor. Of great interest is the study of epigenetic biomarkers, in particular miRNAs, which carry out post-transcriptional regulation of gene expression. The study of circulating blood microRNAs in acromegaly opens up prospects for the introduction of a personalized approach in the treatment of this disease.

Keywords: acromegaly, predictive biomarkers, transphenoidal surgery, somatostatin analogues.

(For citation: Przhlyalkovskaya EG, Osmanova PO, Mamedova EO, Lutsenko AS, Belaya ZE, Melnichenko GA. Predictive Biomarkers in the Treatment of Acromegaly: A Review of the Literature. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2019;74(6):430–440. doi: 10.15690/vramn1181)

сов, а также ответ организма на лечебное вмешательство [1]. Большинство авторов относят к биомаркерам только свойства пораженного органа, хотя некоторые учитывают также характеристики всего организма. Различают диагностические, прогностические и предиктивные биомаркеры. Последний тип биомаркеров позволяет предсказать эффективность того или иного метода лечения. В современной медицине поиск предиктивных биомаркеров, особенно при онкологических заболеваниях, приобретает ведущее значение, так как внедрение данных показателей в клиническую практику позволит быстро определить оптимальное лечение для каждого пациента.

В настоящее время имеется несколько методов лечения акромегалии, клинические рекомендации указывают на необходимость следования определенному алгоритму ведения пациентов [2], что приводит к терапии методом «проб и ошибок». Пациент получает несколько видов лечения, прежде чем достигнет ремиссии заболевания. Увеличение доз лекарственных препаратов занимает до 9–12 мес для оценки ответа на лечение, и все это время пациент имеет активную стадию акромегалии. Эволюция лечебного подхода при акромегалии к персонализированной медицине позволит быстрее достичь ремиссии заболевания и снизить финансовые затраты на неэффективные методы лечения [3].

Мы обобщили информацию о потенциальных предиктивных биомаркерах при акромегалии по данным литературы: в обзоре дано описание современных подходов к лечению акромегалии, а также возможных предиктивных биомаркеров, исследованных при различных методах лечения с указанием их преимуществ и недостатков; представлены показатели, рекомендуемые к оценке современными консенсусами, и перспективы поиска новых биомаркеров.

Современные методы лечения акромегалии

Акромегалия — это хроническое нейроэндокринное заболевание, которое в отсутствие своевременного и адекватного лечения приводит к повышению инвалидизации и смертности [4, 5]. В настоящее время доступны три метода лечения акромегалии — транссфеноидальная аденомэктомия; медикаментозная терапия; лучевая терапия или радиохирurgia. Методом выбора остается оперативное вмешательство, поскольку это единственный способ достичь быстрого и полного излечения пациента [2]. Однако, несмотря на совершенствование нейрохирургических технологий в течение последних 15 лет, даже в экспертных зарубежных центрах до 50% пациентов не достигают послеоперационной ремиссии и нуждаются в дополнительной терапии [6, 7]. В этом случае назначается медикаментозное лечение [2, 8]. Три класса лекарственных средств доступны для терапии акромегалии: аналоги соматостатина, агонисты дофамина и антагонисты рецептора гормона роста [8]. Аналоги соматостатина считают препаратами первой линии медикаментозного лечения акромегалии. Лучевая терапия занимает третье место и применяется в случае неэффективности хирургического или консервативного подходов, а также при агрессивном характере роста опухоли [2].

Транссфеноидальная аденомэктомия — это безопасный, относительно недорогой и наиболее эффективный метод лечения акромегалии с низкой частотой операционных осложнений и смертности [9]. Впервые успешное хирургическое вмешательство транссфеноидальным до-

ступом в области гипофиза по поводу акромегалии было проведено в 1909 г. в США Харви Кушингом [10]. Активное внедрение транссфеноидальной аденомэктомии в России началось в 60-х годах прошлого века. К настоящему времени технология хирургического вмешательства была значительно усовершенствована, и частота послеоперационной ремиссии в экспертных нейрохирургических центрах мира составляет от 75 до 90 % при СТГ-продуцирующих микроаденомах гипофиза и 45–70 % при макроаденомах гипофиза [10]. Сходные данные демонстрируют и отечественные авторы. Так, по результатам А. Григорьева с соавт. (ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»), эффективность транссфеноидальной аденомэктомии при акромегалии составила в среднем 68 %, при этом чаще ремиссия наблюдалась в группе пациентов с микроаденомами (85 %), чем в группе пациентов с макроаденомами (57,5 %) [11]. Таким образом, радикальность удаления соматотропином определяется в первую очередь размером опухоли. Однако, в связи с тем, что при акромегалии преобладают макроаденомы гипофиза (80 %), требуются другие биомаркеры, которые позволили бы спрогнозировать послеоперационный исход.

Аналоги соматостатина первого поколения (октреотид и ланреотид) считают основой медикаментозной терапии акромегалии [8]. Октреотид — аналог естественного соматостатина с более выраженным подавлением секреции соматотропного гормона (СТГ) — впервые синтезирован в 1979 г. [12], пролонгированная форма одобрена к применению Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) в 1998 г. Сандостатин ЛАР зарегистрирован в Российской Федерации в 2007 г., Соматулин Аутожел — в 2009 г. По данным первых наблюдений, аналоги соматостатина первого поколения эффективны приблизительно у 55 % пациентов, однако в более поздних исследованиях частота ремиссии снизилась до 25–45 % [13]. По различным данным, у 36–75 % пациентов на фоне лечения отмечено уменьшение объема опухоли [14]. Расхождения в данных по эффективности препаратов обусловлены несколькими причинами. Прежде всего, эффективность лечения определяется предварительным отбором чувствительных пациентов. Успех терапии также зависит от того, применяется ли медикаментозное лечение в качестве первичной монотерапии, либо как дополнительный метод после нерадикальной транссфеноидальной аденомэктомии. Полученные данные могут отличаться в зависимости от выбранного критерия эффективности (нормализация только одного из гормональных показателей или обоих). Опыт применения аналогов соматостатина в российской популяции пациентов с акромегалией опубликован неоднократно. Согласно наблюдениям Е. Маровой с колл., снижение уровней СТГ и инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) более чем на 50% от исходных значений наблюдалось у 49,9% пациентов с акромегалией через 12 мес терапии Сандостатином ЛАР, при этом полная нормализация гормональных показателей была отмечена у 33,3 % пациентов, уменьшение размера опухоли — у 38,4 % [15].

Таким образом, около 1/3 пациентов с акромегалией полностью резистентны к терапии аналогами соматостатина, однако в соответствии с современными рекомендациями все равно получают данное лечение. Для титрации дозы требуется иногда от 9 до 12 мес, все это время у пациентов сохраняется активность акромегалии, неблагоприятно влияющая на прогноз [16]. Среди ме-

дикаментозных методов лечения акромегалии наиболее полно изучены аналоги соматостатина и предиктивные их биомаркеры.

Агонисты дофаминовых рецепторов — это первые лекарственные препараты, которые начали применять для лечения акромегалии еще в 70-х годах прошлого века. Эффективность препаратов первого поколения (неселективных агонистов дофаминовых рецепторов короткого действия) при акромегалии не превышала 10 %. Современный препарат из этой группы — каберголин, отличающийся более высокой эффективностью и лучшей переносимостью, был одобрен FDA приблизительно в одно время с аналогами соматостатина — в 1996 г., однако не занял заметного места в структуре медикаментозной терапии акромегалии. Каберголин крайне редко назначают в качестве монотерапии, в основном он входит в состав комбинированной терапии при неэффективности аналогов соматостатина [17]. Несмотря на данные метаанализа 2009 г., которые продемонстрировали эффективность каберголина, сходную с аналогами соматостатина (30 % при использовании в качестве монотерапии и 50 % при комбинации с аналогами соматостатина), в реальной клинической практике его применение ограничено, что связано в основном с отсутствием рандомизированных контролируемых исследований препарата при акромегалии, а также отсутствием в инструкции к препарату показаний к назначению при акромегалии [18].

Самый эффективный препарат для лечения акромегалии — это антагонист рецептора СТГ пэгвисомант, одобренный FDA в 2003 г. Препарат позволяет достичь ремиссии акромегалии у 63–97 % пациентов [19]. Пэгвисомант может применяться в качестве монотерапии или в комбинации с аналогами соматостатина. Однако в связи с тем, что препарат не оказывает прямого воздействия на опухоль гипофиза, он не является препаратом выбора. Пэгвисомант был зарегистрирован в Российской Федерации только в конце 2018 г., поэтому отечественных публикаций, посвященных опыту его применения, на момент подачи статьи нет.

Последним из открытых препаратов для лечения акромегалии является мультилигандный аналог соматостатина пролонгированного действия пасиреотид. Он был одобрен FDA в 2014 г. В отличие от классических аналогов соматостатина, он связывается не только с соматостатиновым рецептором 2-го типа (SP2), но и с другими соматостатиновыми рецепторами (SP1, SP3, SP5). Пасиреотид эффективен лишь у 20 % пациентов, резистентных к традиционным препаратам аналогов соматостатина. При этом его отличает высокая частота развития нежелательных явлений (гипергликемии) [20]. В Российской Федерации препарат не зарегистрирован.

При неэффективности нейрохирургического и медикаментозного лечения пациентам с акромегалией рекомендуют проведение лучевой терапии, при этом частота ремиссии через 15 лет после облучения составляет 10–60 % [2]. В Российской Федерации успешно применялась протонотерапия для лечения акромегалии. Согласно данным Н. Молитвослововой и соавт., через 5 лет от момента лучевой терапии ремиссия была зарегистрирована у 27 % больных, к 10-му году катамнеза — у 32 % лиц, через 20 лет наблюдения — у 44 % пациентов. Отсроченный эффект и риск развития гипопитуитаризма ограничивают широкое применение данного метода лечения. Однако, возможно, применение современных усовершенствованных радиологических технологий в настоящее время по-

зволит наблюдать более высокую эффективность метода через 5–10 лет.

Предиктивные биомаркеры при хирургическом лечении акромегалии

Потенциальные предиктивные биомаркеры при различных методах лечения представлены в табл.

Основной предиктивный биомаркер нерадикального удаления соматотропиномы — это степень инвазии опухоли в кавернозный синус. Известно несколько методов оценки инвазивного роста аденомы, из них наиболее распространенный — шкала Knosp. Опухолям, которые распространяются за латеральную касательную линию (проходит снаружи от внутренней сонной артерии) по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) или полностью окружают кавернозный сегмент внутренней сонной артерии, присваивают 3-ю и 4-ю степени и относят к инвазивным [46].

Индекс пролиферации, рассчитанный на основании иммуноэкспрессии Ki-67, является прогностическим биомаркером при лечении опухолей различной локализации, в том числе соматотропином [47]. Ki-67 представляет собой белок, который присутствует в ядре делящихся клеток во все активные фазы клеточного цикла. Согласно полученным нами данным в ходе мультифакторного анализа, высокий индекс пролиферации Ki-67 наряду с большим объемом аденомы явились независимыми предикторами неблагоприятного послеоперационного исхода у пациентов с акромегалией [21].

Современный поиск биомаркеров активно ведется в области генетических исследований. Так, недавно описаны полиморфизмы промоторного участка гена ИФР-1 (*IGF1*). Показана связь между наиболее часто встречающимся полиморфизмом *IGF1* и различными процессами, в частности эффективностью терапии рекомбинантным гормоном роста у детей с СТГ-дефицитом и низкорослостью вследствие синдрома Шерешевского–Тернера [48]. Полиморфизм гена *IGF1* (19 повторов нуклеотидов цитозин-аденин) являлся предиктором дополнительного лечения после нейрохирургического лечения при акромегалии [23]. Однако в более крупном многоцентровом исследовании данный полиморфизм не показал высокой предиктивной значимости [49]. Несмотря на то что современные хирургические методы лечения акромегалии не оказывают прямого влияния на ИФР-1, изучение полиморфизмов гена данного гормона может быть перспективно при поиске предиктивных биомаркеров.

К другим возможным отрицательным предиктивным биомаркерам при трансфеноидальной аденомэктомии относят мужской пол, молодой возраст, большой размер аденомы, предоперационные уровни СТГ и ИФР-1 [50, 51]. Однако эти параметры не удовлетворяют многим критериям идеального биомаркера: не являются свойствами опухоли (пол, возраст), зависят от предшествующего лечения (уровни гормонов), представляют трудности для точной оценки (размер остаточной опухоли после трансфеноидальной аденомэктомии).

Предиктивные биомаркеры при лечении аналогами соматостатина

Аналоги соматостатина взаимодействуют с трансмембранными рецепторами, сопряженными с G-белками —

Таблица. Итоговая таблица предиктивных биомаркеров в лечении акромегалии

Свойства СТГ-продуцирующей опухоли	Возможные предиктивные биомаркеры	Ссылки
Низкая вероятность радикального удаления при трансфеноидальной аденомэктомии	3-я и 4-я степень опухолевой инвазии по шкале Knosp	[3]
	Высокий индекс пролиферации Ki-67	[21]
	Наличие полиморфизма d3GHR	[22]
	Полиморфизм гена <i>IGF1</i> (19 повторов цитозин-аденин)	[23]
Низкая чувствительность (резистентность) к аналогам соматостатина первого поколения	Редкогранулированные аденомы	[24, 25]
	Гиперинтенсивный МР-сигнал на T2-взвешенном изображении	[26, 27]
	Низкая экспрессия CP2	[28, 29]
	Низкое соотношение CP2/CP5	[29]
	Наличие sst5TMD4	[30, 31]
	Низкая экспрессия DP2, DP1, высокая экспрессия DP5	[32]
	Положительная мутация в гене <i>AIP</i>	[33]
	Низкая экспрессия белка AIP	[34]
	Низкая экспрессия белка ZAC1	[22]
	Низкая экспрессия белка RKIP	[35]
	Отсутствие мутации гена <i>GNAS</i>	[36]
	Наличие полиморфизма d3GHR	[22]
	Высокий индекс пролиферации Ki-67	[37]
	Отрицательный тест с октреотидом короткого действия	[38–40]
Экспрессия микроРНК-34а	[41]	
Низкая чувствительность (резистентность) к пасиреотиду	Низкая экспрессия CP5	[42]
Чувствительность к агонистам дофамина	Высокая экспрессия DP2	Требуется подтверждения
Чувствительность к пэгвисоманту	Наличие полиморфизма гена рецептора СТГ d3GHR	[43, 44]
	Мутации в экзоне 4 рецептора СТГ	[22]
	Альтернативный сплайсинг в экзоне 9 рецептора СТГ	Требуется подтверждения
Низкая эффективность лучевой терапии	Наличие полиморфизма d3GHR	[22]
	Инвазивный характер роста опухоли	[45]

Примечание. СТГ — соматотропный гормон, Ki-67 — индекс пролиферации, d3GHR — делеция 3-го экзона гена рецептора к СТГ, IGF-1 (insulin-like growth factor 1) — инсулиноподобный фактор роста-1, CP2 — соматостатиновые рецепторы 2-го типа, CP5 — соматостатиновые рецепторы 5-го типа, sst5TMD4 — укороченные варианты CP5, DP2 — дофаминовые рецепторы 2-го типа, DP1 — дофаминовые рецепторы 1-го типа, DP5 — дофаминовые рецепторы 5-го типа, AIP (aryl hydrocarbon receptor-interacting protein) — белок, взаимодействующий с арилуглеводородным рецептором, ZAC1 (zinc finger protein) — опухолевый супрессор, RKIP (Raf-kinase inhibitor protein) — белок, ингибирующий Raf-киназу, *GNAS* — ген альфа-субъединицы G-белка.

соматостатиновыми рецепторами на соматотропиномах [52]. Активация соматостатиновых рецепторов приводит к снижению гормональной опухолевой секреции и пролиферации, стимуляции апоптоза и угнетению синтеза различных белков, включая различные факторы ангиогенеза. Различают пять классических подтипов (CP1–5). Аналоги соматостатина первого поколения с наибольшей аффинностью связываются с P2 и CP5 подтипами, поэтому в качестве потенциальных предиктивных биомаркеров активно изучались CP2 и соотношение CP2/CP5.

Как и ожидалось, опухоли с высокой экспрессией CP2 более чувствительны к терапии аналогами соматостатина. В настоящее время CP2 подтипа можно рассценивать как лучший предиктивный биомаркер при акромегалии: наибольшее количество литературных данных посвящено изучению именно этого показателя [3]. У CP2 высокая отрицательная предсказательная ценность: при их низкой экспрессии опухоли резистентны к терапии аналогами

соматостатина [28, 29]. Однако при их высокой экспрессии у 50 % пациентов лечение аналогами соматостатина может быть неэффективным. Одной из причин является гетерогенная экспрессия различных соматостатиновых рецепторов на опухолевых клетках. G. Taboada с соавт. продемонстрировали, что низкое соотношение CP2/CP5 предсказывает резистентность к аналогам соматостатина первого поколения при акромегалии [52].

Кроме того, чувствительность к аналогам соматостатина при акромегалии не объясняется только экспрессией классических рецепторов в соматотропиноме. В недавних исследованиях были обнаружены новые укороченные варианты CP5, синтезирующиеся путем альтернативного сплайсинга. В неизменном варианте CP5 имеет семь трансмембранных доменов. Sst5TMD4 и sst5TMD5 имеют четыре и пять доменов соответственно. В здоровом гипофизе данные варианты CP5 отсутствуют, однако их экспрессия обнаруживается в аденомах [30, 31]. Укорочен-

ный вариант sst5TMD4 может взаимодействовать с CP2, приводя к нарушению передачи сигнала, что снижает чувствительность к аналогам соматостатина у пациентов с акромегалией [30, 31].

Другой причиной неэффективности аналогов соматостатина при высокой экспрессии CP2 считают нарушение функции белков, участвующих в передаче внутриклеточного сигнала после взаимодействия аналогов соматостатина с CP2 [29, 53]. К таким белкам относят AIP, ZAC1, RKIP, E-кадгерин, β -аррестин. AIP (aryl hydrocarbon receptor-interacting protein) — это белок, взаимодействующий с арилуглеводородным рецептором. Ген *AIP* — это опухолевый супрессор, мутации в котором описаны у 20 % пациентов с семейными изолированными аденомами гипофиза (Familial Isolated Pituitary Adenoma, FIPA) [54, 55]. Среди пациентов с FIPA, страдающих только акромегалией (семейная изолированная акромегалия), мутации в гене *AIP* встречаются в 40 % случаев. Пациентов с герминальной мутацией в гене *AIP* отличают более агрессивный характер поведения опухоли и резистентность к терапии аналогами соматостатина [33]. Интересно, что у половины пациентов со спорадической акромегалией наблюдалась низкая экспрессия белка AIP в удаленной соматотропиноме, не связанная с мутацией в гене *AIP* [56]. У этих пациентов лечение аналогами соматостатина было неэффективно [34].

Последующие работы показали, что белок AIP участвует в передаче внутриклеточного сигнала, запускаемого при активации CP2. Наличие этого белка необходимо для экспрессии другого белка с «цинковыми пальцами» — ZAC1 (zinc finger protein), который также относится к опухолевым супрессорам и играет ключевую роль в передаче сигнала после активации соматостатиновых рецепторов [22, 53]. Таким образом, одна из причин резистентности к лечению аналогами соматостатина при высокой экспрессии CP2 — это низкая экспрессия белка AIP и белка ZAC1, т.е. оба этих белка могут рассматриваться как предиктивные биомаркеры при лечении акромегалии аналогами соматостатина.

Еще одна причина нарушения передачи сигнала при активации соматостатиновых рецепторов при их достаточном количестве в опухоли — это низкая экспрессия белка RKIP. Данный белок ингибирует Raf-киназу (Raf-kinase inhibitor protein), что нарушает сигнальный путь Ras-Raf-MEK-ERK1/2-p27, участвующий в активации соматостатиновых рецепторов. Низкая экспрессия RKIP была продемонстрирована у пациентов с резистентностью к терапии аналогами соматостатина [35].

Белок межклеточного взаимодействия E-кадгерин также может рассматриваться в качестве предиктивного биомаркера. Потеря этого белка в соматотропиноме приводит не только к росту и инвазивному распространению опухоли, но и резистентности к аналогам соматостатина [57].

Белок β -аррестин регулирует интернализацию рецепторов, в том числе соматостатиновых. Низкая экспрессия этого белка приводила к уменьшению десенситизации рецепторов, больше рецепторов оставалось в клеточной мембране, вследствие чего повышалась чувствительность соматотропином к аналогам соматостатина [58].

G-белки — это крупное семейство белков, сопряженных с рецепторами ко многим гормонам и нейрорепептидами, которые также участвуют в активации соматостатиновых рецепторов. Активирующие мутации в гене альфа-субъединицы G-белка (*GNAS*), с одной стороны, играют ключевую роль в опухолевом росте из-за стимуля-

ции рецептора соматолиберина, а с другой — повышают чувствительность к аналогам соматостатина из-за стимуляции CP [36].

Соматотропиномы, чувствительные к аналогам соматостатина, имеют более низкий пролиферативный индекс Ki-67, чем резистентные опухоли. И эти различия не связаны с экспрессией CP2. На сегодняшний день остается открытым вопрос, что первично: высокая пролиферативная активность аденомы приводит к лекарственной резистентности или, наоборот, чувствительность к октреотиду снижает скорость пролиферации в опухоли [37].

Помимо соматостатиновых рецепторов, наличие дофаминовых рецепторов определяет чувствительность соматотропином к аналогам соматостатина. Такой эффект обусловлен димеризацией двух видов рецепторов (CP5 и дофаминового рецептора 2-го типа, DP2). Так, введение октреотида приводит к большему снижению секреции гормона роста в аденомах с высокой экспрессией DP2, что было продемонстрировано в культуре клеток. *In vivo* было показано, что высокая экспрессия DP1 отрицательно сказывается на чувствительности пациентов к терапии аналогами соматостатина, в то время как наличие DP5, наоборот, повышает эффект такого лечения [32].

Другое свойство соматотропином, которое может применяться как предиктивный биомаркер, — это гистологическая характеристика опухоли. В соответствии с данными электронной микроскопии, все соматотропиномы подразделяют на два типа в зависимости от содержания гранул с СТГ — плотно- и редкогранулированные. В первом случае в опухоли выявляют большое количество гранул с гормоном, что напоминает строение клеток здорового гипофиза. В редкогранулированных соматотропиномах гранулы небольшие, и число их невелико. С появлением более доступного и простого метода оценки типа гранулированности — иммуногистохимического исследования с помощью антител к низкомолекулярному кератину CAM 5.2 — этот параметр стал активно рассматриваться как возможный предиктивный биомаркер. Аденомы с выраженной экспрессией CAM 5.2 относят к редкогранулированным, они часто резистентны к терапии аналогами соматостатина [24, 25]. Редкогранулированные соматотропиномы в отличие от плотногранулированных имеют меньше CP2, что, вероятно, и объясняет низкую чувствительность к лечению аналогами соматостатина. Тем не менее тип гранулированности опухоли может рассматриваться как независимый предиктивный биомаркер при акромегалии [3].

Тип гранулированности опухоли коррелирует с характером сигнала на T2-взвешенном изображении при МРТ гипофиза. В ряде исследований было продемонстрировано, что гиперинтенсивный сигнал по МРТ ассоциирован с редкогранулированным типом опухоли при иммуногистохимическом исследовании и резистентностью к терапии аналогами соматостатина [26, 27, 59]. Данный биомаркер имеет преимущества перед оценкой типа гранулированности, так как более доступен, не требует квалифицированной иммуногистохимической лаборатории и может применяться у пациентов до нейрохирургического лечения.

Один из первых биомаркеров, предложенных для предсказания чувствительности к аналогам соматостатина, — это тест с октреотидом короткого действия. Изначально он был предложен в 1988 г. для решения вопроса о количестве подкожных инъекций октреотида короткого действия в сутки, необходимом для каждого конкрет-

ного пациента. После появления аналогов соматостатина пролонгированного действия этот тест вновь начали проводить, рассчитывая с его помощью предсказать эффективность длительно действующих аналогов соматостатина. Полученные результаты противоречивы и не позволяют однозначно рекомендовать применение этого теста в качестве предиктивного биомаркера [38–40, 60]. Расхождение данных обусловлено различием протоколов проведения пробы, критериев оценки чувствительности к аналогам соматостатина и сроков оценки.

Современный мультилигандный аналог соматостатина пасиреотид взаимодействует с четырьмя типами соматостатиновых рецепторов. Данные D. Iacovazzo и его коллег подтвердили, что чувствительность к препарату коррелировала с более высокой экспрессией СР5 на опухолевых клетках, что позволяет использовать этот показатель как предиктивный биомаркер при назначении пасиреотида [42].

Согласно опубликованным данным, молодой возраст и мужской пол также ассоциированы с резистентностью к аналогам соматостатина, однако эти параметры не могут рассматриваться в качестве возможных биомаркеров, поскольку они зависят от организма, а не от свойств самой опухоли [61, 62].

Предиктивные биомаркеры при лечении каберголином

Каберголин избирательно взаимодействует с ДР2 в СТГ-продуцирующих аденомах гипофиза, оказывая антисекреторное и антипролиферативное действие. Поэтому ДР2 рассматривались как возможный биомаркер, определяющий чувствительность соматотропином к агонистам дофаминовых рецепторов. Тем не менее в литературе описаны лишь данные, подтверждающие корреляцию экспрессии ДР2 и чувствительности соматотропином к хинаголиду, полученные *in vitro* [63]. Нам не удалось найти опубликованных данных по предиктивной роли ДР2 в лечении акромегалии. Возможно, это обусловлено отсутствием в настоящее время надежных антител к ДР2 для иммуногистохимического исследования, что лишает данный биомаркер воспроизводимости.

Поскольку агонисты дофамина успешно применяются для лечения аденом гипофиза с гиперсекрецией пролактина, гиперпролактинемия у пациентов с акромегалией и иммуноэкспрессия пролактина в соматотропинах считались предикторами высокой чувствительности пациентов с акромегалией к агонистам дофаминовых рецепторов. Однако эти данные не получили однозначного подтверждения в клинических исследованиях и, согласно современным рекомендациям, эти показатели не обязательно учитывать при решении вопроса о назначении каберголина пациентам с акромегалией [64–66].

Единственный фактор, который указан в международных рекомендациях как предиктор эффективности терапии агонистами дофамина при акромегалии, — это умеренно повышенный уровень ИФР-1, т.е. не превышающий верхнюю границу нормы более чем в полтора раза [18].

Предиктивные биомаркеры при лечении пэгвисомантом

Пэгвисомант блокирует связывание СТГ со своим рецептором в периферических тканях. Пэгвисомант не влияет на саму опухоль, поэтому предполагалось, что нет

таких свойств соматотропиномы, которые определяли бы чувствительность к препарату. Однако пэгвисомант воздействует на рецептор к СТГ, а приблизительно у половины людей имеется полиморфизм гена данного рецептора, приводящий к укороченному варианту за счет делеции 3-го экзона (d3GHR) [67]. Этот полиморфизм встречается в гомозиготной и гетерозиготной форме. Экзон 3 регулирует синтез внеклеточной части рецептора. Укороченная изоформа гена на 30 % повышает активность взаимодействия рецептора СТГ с его лигандом по сравнению с полной изоформой [3]. Так, дети с низкорослостью, имеющие полиморфизм d3GHR, более чувствительны к терапии СТГ, чем пациенты с полным геном рецептора [68]. Полиморфизм d3GHR может также влиять на связывание рецептора с пэгвисомантом, который является видоизмененной формой СТГ, и повышать эффект терапии. Интересно, что у пациентов с акромегалией и несоответствием показателей ИФР-1 и СТГ на фоне различных методов лечения (чаще повышенный уровень ИФР-1 при нормальном показателе СТГ) в 70 % был выявлен полиморфизм d3GHR [69]. Показано, в частности, что пациенты с акромегалией, имеющие гетерозиготную и особенно гомозиготную форму полиморфизма d3GHR, реже достигали ремиссии на фоне различных методов лечения (нейрохирургического, лечения аналогами соматостатина и/или лучевой терапии) [22]. В двух исследованиях пациенты с акромегалией с d3GHR показали более высокую чувствительность к монотерапии пэгвисомантом: им требовались меньшие дозы препарата, и период достижения ремиссии был короче [43, 44]. Однако в более поздних и крупных мультицентровых исследованиях биомаркер d3GHR не подтвердил своей предиктивной значимости у пациентов, получающих пэгвисомант в качестве монотерапии или в комбинации с аналогами соматостатина [70–72]. Одно из возможных объяснений противоречивых результатов — это отклонение частоты встречаемости полиморфизма d3GHR в последних исследованиях от закона Харди–Вайнберга, согласно которому распределение аллелей в популяции постоянно, что может быть обусловлено гетерогенностью исследуемых пациентов с акромегалией [73]. В любом случае новые работы, направленные на изучение полиморфизма d3GHR при акромегалии, могут расширить возможности персонализированной терапии, основанной на фармакогеномике.

Помимо полиморфизма гена рецептора СТГ в 3-м экзоне, другие мутации в этом гене также могут быть предиктивными биомаркерами. Так, соматическая мутация в 4-м экзоне гена рецептора СТГ (*GHR*), также ответственного за синтез внеклеточного домена, была выявлена в редкогранулированных соматотропинах, которые отличаются наличием аггресом — клеточных органелл, содержащих продукты протеолиза. В исследовании *in vitro* продемонстрировано, что при наличии данной мутации в опухоли нарушается обратная связь между секрецией соматолиберина и гормона роста, играющая ключевую роль в патогенезе соматотропином. Показано, что такие опухоли, в отличие от аденом без аггресом, резистентны к терапии аналогами соматостатина, в то время как терапия пэгвисомантом будет в этом случае более эффективна и безопасна, так как риск роста опухоли при нарушенной обратной связи минимальный [22].

Экзон 9 гена рецептора СТГ регулирует синтез внутриклеточного домена и передачу сигнала. Альтернативный сплайсинг этого участка гена может приводить к образованию укороченного варианта рецептора, функ-

ционирование которого сходно с действием пэгвисоманта. В настоящее время предиктивная значимость полиморфизма 9 экзона гена рецептора СТГ при акромегалии не установлена, однако исследования в этой области перспективны [73].

К другим факторам, которые ассоциированы с лучшим ответом на лечение пэгвисомантом, относятся мужской пол, более низкий уровень ИФР-1 до лечения, низкая масса тела, предшествующая лучевая терапия и отсутствие сахарного диабета [14, 74]. Однако все эти показатели не определяются свойствами опухоли, поэтому не могут рассматриваться в качестве предиктивных биомаркеров.

Предиктивные биомаркеры при лучевой терапии

Лучевая терапия применяется как метод лечения акромегалии при отсутствии эффекта от предшествующей терапии. Поэтому ограничено количество публикаций, в которых проводился поиск предиктивных биомаркеров. Согласно Т. Рооп и соавт., предикторами достижения постлучевой ремиссии акромегалии явились мужской пол и отсутствие инвазии опухолевой ткани [45]. Поскольку наиболее часто на лучевую терапию направляются пациенты с инвазивными аденомами, при которых радикальное удаление невозможно, применение данного биомаркера не кажется целесообразным. D. Kong с колл. благоприятными предикторами достижения постлучевой ремиссии называют женский пол и умеренно повышенный исходный уровень ИФР-1, превышающий верхнюю границу нормы не более чем в 2 раза [75].

Предиктивные биомаркеры, рекомендуемые к клиническому применению при акромегалии

Из перечисленных выше биомаркеров следует выделить показатели, которые уже рекомендованы к применению в клинической практике. Так, L. Kasuki с соавт. из Бразилии предлагают следующую панель предиктивных биомаркеров у пациентов с акромегалией, не достигших послеоперационной ремиссии: иммуногистохимическое исследование рецепторов СР2, СР5 и ДР2, белка АІР, а также учет дополнительных показателей, таких как уровни СТГ и ИФР-1 и размер остаточной опухолевой ткани по МРТ [3]. При высокой экспрессии СР2 или АІР в удаленной ткани соматотропиномы авторы предлагают назначение аналогов соматостатина первого поколения (октреотид или ланреотид). В обратном случае необходимо исследовать экспрессию ДР2 и СР5. При выраженной иммуноэкспрессии ДР2 и невысокой гормональной активности опухоли (ИФР-1 превышает верхнюю границу нормы менее чем в 2 раза) оптимальным методом лечения авторы считают каберголин. При выявлении СР5 перспективно назначение пасиреотида. В случае отсутствия каких-либо рецепторов в опухоли, высокой гормональной активности и небольшого размера остаточной опухолевой ткани рекомендована терапия пэгвисомантом [3].

Puig Domingo M. с соавт. из Испании предлагают применение предиктивных биомаркеров, не требующих трансфероидальной аденоэктомии в анамнезе и наличия иммуногистохимической лаборатории. Преимущество этих показателей в том, что они могут быть исследованы не только у пациентов, у которых хирур-

гическое лечение было неэффективно, но и при выборе медикаментозной терапии в качестве метода первой линии. Авторы предлагают применять два предиктивных биомаркера: проведение теста с октреотидом короткого действия и оценка характера МР-сигнала опухоли на Т2-взвешенных изображениях. При полной нормализации СТГ в ходе теста с октреотидом и наличии гипоинтенсивного сигнала по МРТ авторы рекомендуют применение аналогов соматостатина в качестве монотерапии. При отсутствии снижения СТГ в ходе теста с октреотидом и гиперинтенсивном сигнале по МРТ предпочтительнее монотерапия пэгвисомантом. В случае расхождения данных (средняя чувствительность к октреотиду в ходе теста и гипоинтенсивный сигнал по МРТ) целесообразна комбинированная терапия аналогами соматостатина и пэгвисомантом [39].

В недавней работе канадские исследователи S. Ezzat с соавт. объединили иммуногистохимические и визуальные предиктивные биомаркеры [76]. Так, панель параметров, предложенная авторами, выглядит следующим образом: тип гранулированности аденомы, иммуноэкспрессия СР2, интенсивность МР-сигнала на Т2-взвешенных изображениях. При выявлении плотногранулированных соматотропином с высокой иммуноэкспрессией СР2 и гипоинтенсивным сигналом при МРТ рекомендована терапия аналогами соматостатина. В случае редкогранулированной аденомы, низкой иммуноэкспрессии СР2 и гиперинтенсивного сигнала при МРТ предлагается сделать выбор между применением каберголина (в случае невысокой гормональной активности опухоли) и пэгвисомантом (в случае значительно повышенного уровня ИФР-1 и наличия нарушений углеводного обмена).

Тем не менее в последнем международном консенсусе по лечению акромегалии (2018 г.) предиктивным биомаркерам не уделено достаточно внимания. Так, рекомендация использовать тип гранулированности соматотропиномы и интенсивность МР-сигнала на Т2-взвешенных изображениях в качестве предиктивных биомаркеров имеет низкую степень доказательности, а рекомендация оценивать рецепторы (СР2, СР5 и ДР2) — очень низкую степень доказательности [13].

Перспективы поиска новых предиктивных биомаркеров при акромегалии. Роль микроРНК как потенциальных биомаркеров эффективности лечения акромегалии

В настоящее время рекомендуемые предиктивные биомаркеры при акромегалии относятся преимущественно к медикаментозному лечению различными классами лекарственных средств. Интерпретация данных по биомаркерам при акромегалии ограничена небольшим объемом выборки и гетерогенностью исследуемых групп пациентов в связи с редкостью заболевания. Для внедрения персонализированного подхода и уточнения отрезных точек биомаркеров при лечении акромегалии требуется проведение более крупных мультицентровых и проспективных исследований. Кроме того, требуется стандартизация подходов при интерпретации исследований в различных лабораториях, в частности иммуногистохимических. Так, например, иммуноэкспрессия самого изученного биомаркера — СР2 — оценивалась в ряде исследований в мембране опухолевых клеток, в других работах — в цитоплазме [77, 78].

Остается проблемой поиск предиктивных биомаркеров у пациентов с акромегалией, не подлежащих хирургическому лечению. Отсутствие доступной опухолевой ткани для анализа ограничивает применение основных доступных предиктивных параметров. В настоящее время у пациентов с новообразованиями другой локализации активно исследуется роль циркулирующих микроРНК в качестве биомаркеров, определяющих прогноз заболеваний и эффективность терапии. МикроРНК — это класс малых некодирующих РНК, которые регулируют экспрессию генов на посттранскрипционном уровне. Они играют важную роль в таких биологических процессах, как дифференцировка, рост и гибель клеток. Неоднократно было продемонстрировано изменение экспрессии микроРНК в опухолях различной локализации у человека [79–81], что позволило предположить важную роль микроРНК в онкогенезе. В недавних исследованиях продемонстрировано, что микроРНК могут секретироваться опухолевыми клетками в составе жировых везикул, называемых экзосомами. Эти везикулы были выявлены в различных жидкостях организма — слюне, моче, плазме крови [82–84]. В некоторых работах уже описано, что экспрессия отдельных микроРНК отличается в соматотропиномах от нормального гипофиза [85] и ассоциирована с прогнозом опухоли и исходом лечения [41, 86, 87]. Z. Мао с колл. показали, что экспрессия 7 микроРНК отличалась между пациентами, чувствительными и резистентными к ланреотиду [87]. J. Dénes с соавт. показали, что экспрессия микроРНК-34a отрицательно коррелирует с чувствительностью к аналогам соматостатина [41], miR-34a является негативным регулятором экспрессии белка AIP и может приводить к резистентности к аналогам соматостатина. Возможно, в будущем исследование микроРНК в циркулирующей крови откроет новые перспективы в поиске идеального предиктивного биомаркера, особенно у пациентов, не получающих нейрохирургического лечения.

Заключение

Таким образом, в настоящее время ведется активный поиск предиктивных биомаркеров в лечении акромегалии для перехода к персонализированной медицине. Следует отметить, что большая часть публикаций посвящена предикторам резистентности к аналогам соматостатина. С одной стороны, внедрение полученных данных в клиническую практику позволит ограничить назначение данного лечения тем пациентам, у которых терапия аналогами соматостатина будет эффективна. С другой стороны, очевиден значительно меньший интерес исследователей к другим методам лечения и их биомаркерам. Поиск предиктивных биомаркеров при различных методах лечения акромегалии, в том числе не требующих обязательного наличия удаленной опухолевой ткани, остается актуальным. Перспективным направлением в этой связи является исследование циркулирующих микроРНК у пациентов с акромегалией.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Поисково-аналитическая работа проведена при поддержке Российского научного фонда (грант РНФ 19-15-00398).

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

Участие авторов. Е.Г. Пржиялковская, П.О. Османова — сбор и обработка материала; Е.Г. Пржиялковская — написание текста; А.С. Луценко, Е.О. Мамедова — редактирование; Г.А. Мельниченко, Ж.Е. Белая — утверждение окончательного варианта статьи. Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

437

ЛИТЕРАТУРА

1. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther.* 2001;69(3):89–95. doi: 10.1067/mcp.2001.113989.
2. Katznelson L, Laws ER, Melmed S, et al. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(11):3933–3951. doi: 10.1210/jc.2014-2700.
3. Kasuki L, Wildemberg LE, Gadelha MR. Management of endocrine disease: personalized medicine in the treatment of acromegaly. *Eur J Endocrinol.* 2018;178(3):R89–R100. doi: 10.1530/eje-17-1006.
4. Holdaway IM, Bolland MJ, Gamble GD. A meta-analysis of the effect of lowering serum levels of GH and IGF-I on mortality in acromegaly. *Eur J Endocrinol.* 2008;159(2):89–95. doi: 10.1530/eje-08-0267.
5. Ben-Shlomo A, Melmed S. Acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2008;37(1):101–122. doi: 10.1016/j.ecl.2007.10.002.
6. Nomikos P, Buchfelder M, Fahlbusch R. The outcome of surgery in 668 patients with acromegaly using current criteria of biochemical “cure.” *Eur J Endocrinol.* 2015;152(3):379–387. doi: 10.1530/eje.1.01863.
7. Fathalla H, Cusimano MD, Di Ieva A, et al. Endoscopic versus microscopic approach for surgical treatment of acromegaly. *Neurosurg Rev.* 2015;38(3):541–549. doi: 10.1007/s10143-015-0613-7.
8. Giustina A, Chanson P, Kleinberg D, et al. Expert consensus document: a consensus on the medical treatment of acromegaly. *Nat Rev Endocrinol.* 2014;10(4):243–248. doi: 10.1038/nrendo.2014.21.
9. Buchfelder M, Schlaffer SM. The surgical treatment of acromegaly. *Pituitary.* 2016;20(1):76–83. doi: 10.1007/s11102-016-0765-7.
10. Cohen-Gadol AA, Liu JK, Laws ER. Cushing’s first case of transphenoidal surgery: the launch of the pituitary surgery era. *J Neurosurg.* 2015;103(3):570–574. doi: 10.3171/jns.2005.103.3.0570.
11. Григорьев А.Ю., Азизян В.Н., Ивашенко О.В., и др. Результаты хирургического лечения соматотропных аденом гипофиза // *Эндокринная хирургия.* — 2008. — Т.2. — №1. — С. 6–9. [Grigor'ev AYu, Azizyan VN, Ivashchenko OV, et al. Rezul'taty khirurgicheskogo lecheniya somatotropnykh adenom gipofiza. *Endokrinnaia khirurgiia.* 2008;2(1):6–9. (In Russ).]
12. Pless J. The history of somatostatin analogs. *J Endocrinol Invest.* 2005;28(11 Suppl International):1–4.
13. Melmed S, Bronstein MD, Chanson P, et al. A Consensus statement on acromegaly therapeutic outcomes. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14(9):552–561. doi: 10.1038/s41574-018-0058-5.
14. Paragliola RM, Corsello SM, Salvatori R. Somatostatin receptor ligands in acromegaly: clinical response and factors predicting resistance. *Pituitary.* 2016;20(1):109–115. doi: 10.1007/s11102-016-0768-4.

15. Марова Е.И., Мельниченко Г.А., Кадашев Б.А., и др. Медикаментозное лечение акромегалии: результаты длительного применения Сандостатина ЛАР // *Проблемы эндокринологии*. — 2006. — Т.52. — №4. — С. 34–38. [Marova EI, Mel'nichenko GA, Kadashev BA, et al. Drug treatment for acromegaly: results of long-term use of Sandostatin LAR. *Problemy endokrinologii*. 2006;52(4):34–38. (In Russ).]
16. Colao A, Auremma RS, Pivonello R, et al. Interpreting biochemical control response rates with first-generation somatostatin analogues in acromegaly. *Pituitary*. 2015;19(3):235–247. doi:10.1007/s11102-015-0684-z.
17. Suda K, Inoshita N, Iguchi G, et al. Efficacy of combined octreotide and cabergoline treatment in patients with acromegaly: a retrospective clinical study and review of the literature. *Endocr J*. 2013;60(4):507–515. doi: 10.1507/endocrj.ej12-0272.
18. Sandret L, Maison P, Chanson P. Place of cabergoline in acromegaly: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(5):1327–1335. doi: 10.1210/jc.2010-2443.
19. Neggers SJ, Franck SE, de Rooij FW, et al. Long-term efficacy and safety of pegvisomant in combination with long-acting somatostatin analogs in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(10):3644–3652. doi: 10.1210/jc.2014-2032.
20. Gadelha MR, Bronstein MD, Brue T, et al. Pasireotide versus continued treatment with octreotide or lanreotide in patients with inadequately controlled acromegaly (PAOLA): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Diab Endocrinol*. 2014;2(11):875–884. doi: 10.1016/s2213-8587(14)70169-x.
21. Пржиялковская Е.Г., Абросимов А.Ю., Григорьев А.Ю., и др. Прогностическое значение экспрессии Ki-67, CD31 и VEGF в соматотропиномах // *Архив патологии*. — 2010. — Т.72. — №1. — С. 35–38. [Przhialkovskaya EG, Abrosimov AYu, Grigor'ev AYu, et al. Prognosticheskoe znachenie ekspressii Ki-67, CD31 i VEGF v somatotropinomakh. *Arkhiv patologii*. 2010;72(1):35–38. (In Russ).]
22. Ramos-Leví AM, Bernabeu I, Sampedro-Núñez M, et al. Genetic predictors of response to different medical therapies in acromegaly. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2016;138:85–114. doi: 10.1016/bs.pmbts.2015.10.016
23. Akin F, Turgut S, Cirak B, et al. IGF(CA)19 and IGFBP-3-202A/C gene polymorphism in patients with acromegaly. *Grow Hormon IGF Res*. 2010;20(6):399–403. doi: 10.1016/j.ghir.2010.09.001.
24. Larkin S, Reddy R, Karavitaik N, et al. Granulation pattern, but not GSP or GHR mutation, is associated with clinical characteristics in somatostatin-naïve patients with somatotroph adenomas. *Eur J Endocrinol*. 2013;168(4):491–499. doi: 10.1530/eje-12-0864.
25. Fougner SL, Casar-Borota O, Heck A, et al. Adenoma granulation pattern correlates with clinical variables and effect of somatostatin analogue treatment in a large series of patients with acromegaly. *Clin Endocrinol*. 2012;76:96–102. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04163.x.
26. Shen M, Zhang Q, Liu W, et al. Predictive value of T2 relative signal intensity for response to somatostatin analogs in newly diagnosed acromegaly. *Neuroradiol*. 2016;58(11):1057–1065. doi: 10.1007/s00234-016-1728-4.
27. Heck A, Emblem KE, Casar-Borota O, et al. Quantitative analyses of T2-weighted MRI as a potential marker for response to somatostatin analogs in newly diagnosed acromegaly. *Endocrin*. 2015;52(2):333–343. doi: 10.1007/s12020-015-0766-8.
28. Gatto F, Feelders RA, van der Pas, et al. Immunoreactivity score using an anti-ss2A receptor monoclonal antibody strongly predicts the biochemical response to adjuvant treatment with somatostatin analogs in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(1):E66–E71. doi: 10.1210/jc.2012-2609.
29. Wildemberg LE, Neto LV, Costa DF, et al. Low somatostatin receptor subtype 2, but not dopamine receptor subtype 2 expression predicts the lack of biochemical response of somatotropinomas to treatment with somatostatin analogs. *J Endocrinol Invest*. 2013;36(1):38–43. doi: 10.3275/8305.
30. Durán-Prado M, Saveanu A, Luque RM, et al. A potential inhibitory role for the new truncated variant of somatostatin receptor 5, sst5TMD4, in pituitary adenomas poorly responsive to somatostatin analogs. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(5):2497–2502. doi: 10.1210/jc.2009-2247.
31. Córdoba-Chacón J, Gahete MD, Durán-Prado M, et al. Truncated somatostatin receptors as new players in somatostatin-corticotropin pathophysiology. *Ann N Y Acad Sci*. 2011;1220(1):6–15. doi: 10.1111/j.1749-6632.2011.05985.x.
32. Neto LV, Machado Ede O, Luque RM, et al. Expression analysis of dopamine receptor subtypes in normal human pituitaries, nonfunctioning pituitary adenomas and somatotropinomas, and the association between dopamine and somatostatin receptors with clinical response to octreotide-lar in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(6):1931–1937. doi: 10.1210/jc.2008-1826.
33. Daly AF, Tichomirowa MA, Petrossians P, et al. Clinical characteristics and therapeutic responses in patients with germ-line AIP mutations and pituitary adenomas: an international collaborative study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(11):E373–E383. doi: 10.1210/jc.2009-2556.
34. Kasuki L, Vieira Neto L, Wildemberg LE, et al. AIP expression in sporadic somatotropinomas is a predictor of the response to octreotide LAR therapy independent of SSTR2 expression. *Endocr Relat Cancer*. 2012;19(3):L25–L29. doi: 10.1530/erc-12-0020.
35. Fougner SL, Bollerslev J, Latif F, et al. Low levels of raf kinase inhibitory protein in growth hormone-secreting pituitary adenomas correlate with poor response to octreotide treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(4):1211–1216. doi: 10.1210/jc.2007-2272.
36. Barlier A, Gunz G, Zamora AJ, et al. Pronostic and therapeutic consequences of gsa mutations in somatotroph adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(5):1604–1610. doi: 10.1210/jcem.83.5.4797.
37. Kasuki L, Wildemberg LE, Neto LV, et al. Ki-67 is a predictor of acromegaly control with octreotide LAR independent of SSTR2 status and relates to cytokeratin pattern. *Eur J Endocrinol*. 2013;169(2):217–223. doi: 10.1530/eje-13-0349.
38. Wang M, Shen M, He W, et al. The value of an acute octreotide suppression test in predicting short-term efficacy of somatostatin analogues in acromegaly. *Endocr J*. 2016;63(9):819–834. doi: 10.1507/endocrj.ej16-0175.
39. Puig Domingo M. Treatment of acromegaly in the era of personalized and predictive medicine. *Clin Endocrinol*. 2015;3(1):3–14. doi: 10.1111/cen.12731.
40. Пронин В.С., Гитель Е.П., Васильева И.В., и др. Прогностические факторы эффективности медикаментозного лечения акромегалии // *Врач*. — 2010. — №2. — С. 39–43. [Pronin VS, Gitel' EP, Vasil'eva IV, et al. Prognostic factors of the efficiency of medical treatment for acromegaly. *Vrach*. 2010;(2):39–43. (In Russ).]
41. Dénes J, Kasuki L, Trivellin G, et al. Regulation of aryl hydrocarbon receptor interacting protein (aip) protein expression by MiR-34a in sporadic somatotropinomas. *PLOS ONE*. 2015;10(2):e0117107. doi: 10.1371/journal.pone.0117107.
42. Iacovazzo D, Carlsen E, Lugli F, et al. Factors predicting pasireotide responsiveness in somatotroph pituitary adenomas resistant to first-generation somatostatin analogues: an immunohistochemical study. *Eur J Endocrinol*. 2016;174(2):241–250. doi: 10.1530/EJE-15-0832.
43. Bernabeu I, Alvarez-Escola C, Quinteiro C, et al. The exon 3-deleted growth hormone receptor is associated with better response to pegvisomant therapy in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(1):222–229. doi: 10.1210/jc.2009-1630.

44. Bianchi A, Mazziotti G, Tilaro L, et al. Growth hormone receptor polymorphism and the effects of pegvisomant in acromegaly. *Pituitary*. 2009;12(3):196–199. doi: 10.1007/s11102-008-0157-8.
45. Poon T, Leung S, Poon C, et al. Predictors of outcome following Gamma Knife surgery for acromegaly. *J Neurosurg*. 2010;113(Suppl):149–152. doi: 10.3171/2010.7.gks10933.
46. Micko AS, Wöhrer A, Wolfsberger S, et al. Invasion of the cavernous sinus space in pituitary adenomas: endoscopic verification and its correlation with an MRI-based classification. *J Neurosurg*. 2015;122(4):803–811. doi: 10.3171/2014.12.jns141083.
47. Pizarro CB, Oliveira MC, Coutinho LB, et al. Measurement of Ki-67 antigen in 159 pituitary adenomas using the MIB-1 monoclonal antibody. *Brazil J Med Biol Res*. 2004;37(2):235–243. doi: 10.1590/S0100-879X2004000200011.
48. Costalonga EF, Antonini SRR, Guerra-Junior G, et al. Growth hormone pharmacogenetics: the interactive effect of a microsatellite in the IGF1 promoter region with the GHR-exon 3 and 202 A/C IGFBP3 variants on treatment outcomes of children with severe GH deficiency. *Pharmacogenom J*. 2011;12(5):439–445. doi: 10.1038/tj.2011.13.
49. Ramos-Leví AM, Marazuela M, Paniagua A, et al. Analysis of IGF(CA)19 and IGFBP3-202A/C gene polymorphisms in patients with acromegaly: association with clinical presentation and response to treatments. *Eur J Endocrinol*. 2015;172(2):115–122. doi: 10.1530/eje-14-0613.
50. Hazer DB, Isik S, Berker D, et al. Treatment of acromegaly by endoscopic transsphenoidal surgery: surgical experience in 214 cases and cure rates according to current consensus criteria. *J Neurosurg*. 2013;119(6):1467–1477. doi: 10.3171/2013.8.JNS13224.
51. Ajler P, Campero A, Landriel F, et al. Early results of microsurgical treatment of acromegaly. *Int Neurosci J*. 2018;2(1):22–29. doi: 10.1515/inj-2017-0004.
52. Taboada GF, Luque RM, Neto LV, et al. Quantitative analysis of somatostatin receptor subtypes (1–5) gene expression levels in somatotropinomas and correlation to in vivo hormonal and tumor volume responses to treatment with octreotide LAR. *Eur J Endocrinol*. 2008;158(3):295–303. doi: 10.1530/EJE-07-0562.
53. Gadelha MR, Kasuki L, Korbonits M. Novel pathway for somatostatin analogs in patients with acromegaly. *Trends Endocrinol Metab*. 2013;24(5):238–246. doi: 10.1016/j.tem.2012.11.007.
54. Igreja S, Chahal HS, King P, et al. Characterization of aryl hydrocarbon receptor interacting protein (AIP) mutations in familial isolated pituitary adenoma families. *Human Mutation*. 2010;31(8):950–960. doi: 10.1002/humu.21292.
55. Далантаева Н.С., Дедов И.И. Генетические и обменные особенности семейных изолированных аденом гипофиза // *Ожирение и метаболизм*. — 2013. — Т.10. — №2. — 3–10. [Dalantaeva NS, Dedov II. Genetic and metabolic characteristics of familial isolated pituitary adenomas. *Obesity and metabolism*. 2013;10(2):3–10. (In Russ).]
56. Jaffrain-Rea ML, Angelini M, Gargano D, et al. Expression of aryl hydrocarbon receptor (AHR) and AHR-interacting protein in pituitary adenomas: pathological and clinical implications. *Endocr Relat Cancer*. 2009;16(3):1029–1043. doi: 10.1677/erc-09-0094.
57. Venegas-Moreno E, Flores-Martinez A, Dios E, et al. E-cadherin expression is associated with somatostatin analogue response in acromegaly. *J Cell Mol Med*. 2019;23(5):3088–3096. doi: 10.1111/jcmm.13851.
58. Gatto F, Feelders R, van der Pas, et al. β -arrestin 1 and 2 and G protein-coupled receptor kinase 2 expression in pituitary adenomas: role in the regulation of response to somatostatin analogue treatment in patients with acromegaly. *Endocrinol*. 2013;154(12):4715–4725. doi: 10.1210/en.2013-1672.
59. Puig-Domingo M, Resmini E, Gomez-Anson B, et al. Magnetic resonance imaging as a predictor of response to somatostatin analogs in acromegaly after surgical failure. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(11):4973–4978. doi: 10.1210/jc.2010-0573.
60. De Herder WW, Taal HR, Uitterlinden P, et al. Limited predictive value of an acute test with subcutaneous octreotide for long-term IGF-I normalization with Sandostatin LAR in acromegaly. *Eur J Endocrinol*. 2005;153(1):67–71. doi: 10.1530/eje.1.01935.
61. Eden Engstrom B, Burman P, Karlsson FA. Men with acromegaly need higher doses of octreotide than women. *Clin Endocrinol*. 2002;56(1):73–77. doi: 10.1046/j.0300-0664.2001.01440.x.
62. Newman CB, Melmed S, Snyder PJ, et al. Safety and efficacy of long-term octreotide therapy of acromegaly: results of a multicenter trial in 103 patients — a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80(9):2768–2775. doi: 10.1210/jcem.80.9.7673422.
63. Ferone D, de Herder WW, Pivonello R, et al. Correlation of in vitro and in vivo somatotrophic adenoma responsiveness to somatostatin analogs and dopamine agonists with immunohistochemical evaluation of somatostatin and dopamine receptors and electron microscopy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(4):1412–1417. doi: 10.1210/jc.2007-1358.
64. Cozzi R, Attanasio R, Lodrini S, et al. Cabergoline addition to depot somatostatin analogues in resistant acromegalic patients: efficacy and lack of predictive value of prolactin status. *Clin Endocrinol*. 2004;61(2):209–215. doi: 10.1111/j.1365-2265.2004.02082.x.
65. Marova EI, Lyulieva EG, Abrosimov AY, et al. Immunohistochemistry for dopamine receptor type 2 in pituitary adenomas in acromegalic patients. Proceedings of the 13th Congress of the European Neuroendocrine Association; Oct 17–20. Antalya, Turkey; 2008.
66. Sherlock M, Fernandez-Rodriguez E, Alonso AA, et al. Medical therapy in patients with acromegaly: predictors of response and comparison of efficacy of dopamine agonists and somatostatin analogues. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(4):1255–1263. doi: 10.1210/jc.2008-1420.
67. Pantel J, Machinis K, Sobrier ML, et al. Species-specific alternative splice mimicry at the growth hormone receptor locus revealed by the lineage of retroelements during primate evolution. *J Biol Chem*. 2000;275(25):18664–18669. doi: 10.1074/jbc.m001615200.
68. Bougnères P, Goffin V. The growth hormone receptor in growth. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2007;36(1):1–16. doi: 10.1016/j.ecl.2006.08.003.
69. Bianchi A, Giustina A, Cimino V, et al. Influence of growth hormone receptor d3 and full-length isoforms on biochemical treatment outcomes in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(6):2015–2022. doi: 10.1210/jc.2008-1337.
70. Franck SE, van der Lely AJ, Delhanty PJ, et al. Pegvisomant in combination with long-acting somatostatin analogues in acromegaly: the role of the GH receptor deletion of exon 3. *Eur J Endocrinol*. 2015;173(5):553–561. doi: 10.1530/eje-15-0519.
71. Kasuki L, Machado E de O, Ogino LL, et al. Experience with pegvisomant treatment in acromegaly in a single Brazilian tertiary reference center: efficacy, safety and predictors of response. *Arch Endocr Metab*. 2016;60(5):479–485. doi: 10.1590/2359-3997000000210.
72. Filopanti M, Olgiati L, Mantovani G, et al. Growth hormone receptor variants and response to pegvisomant in monotherapy or in combination with somatostatin analogs in acromegalic patients: a multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(2):E165–E172. doi: 10.1210/jc.2011-1769.
73. Ramos-Leví AM, Bernabeu I, Sampedro-Núñez M, et al. Genetic predictors of response to different medical therapies in acromegaly. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2016;138:85–114. doi: 10.1016/bs.pmbts.2015.10.016.
74. Parkinson C, Burman P, Messig M, et al. Gender, body weight, disease activity, and previous radiotherapy influence the response to pegvisomant. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(1):190–195. doi: 10.1210/jc.2006-1412.

75. Kong DS, Kim YH, Kim YH, et al. Long-term efficacy and tolerability of gamma knife radiosurgery for growth hormone-secreting adenoma: a retrospective multicenter study (MERGE-001). *World Neurosurg.* 2018;122:e1291–e1299. doi: 10.1016/j.wneu.2018.11.038.
76. Ezzat S, Caspar-Bell GM, Chik CL, et al. Predictive Markers for Postsurgical Medical Management of Acromegaly: A Systematic Review and Consensus Treatment Guideline. *Endocr. Pract.* 2019;25(4):379–393. doi: 10.4158/ep-2018-0500
77. Wildemberg LE, Neto LV, Costa DF, et al. Low somatostatin receptor subtype 2, but not dopamine receptor subtype 2 expression predicts the lack of biochemical response of somatotropinomas to treatment with somatostatin analogs. *J Endocrinol Invest.* 2013;36(1):38–43. doi: 10.3275/8305.
78. Gatto F, Feelders RA, van der Pas R, et al. Immunoreactivity score using an anti-ss2A receptor monoclonal antibody strongly predicts the biochemical response to adjuvant treatment with somatostatin analogs in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(1):E66–E71. doi: 10.1210/jc.2012-2609.
79. Farazi TA, Hoell JI, Morozov P, Tuschl T. MicroRNAs in human cancer. *MicroRNA Adv Exp Med Biol.* 2013;774:1–20. doi: 10.1007/978-94-007-5590-1_1.
80. Chi Y, Zhou D. MicroRNAs in colorectal carcinoma — from pathogenesis to therapy. *J Exp Clin Oncol Res.* 2016;35:43. doi: 10.1186/s13046-016-0320-4.
81. Khoshnevisan A, Parvin M, Ghorbanmehr N, et al. A significant upregulation of miR-886-5p in high grade and invasive bladder tumors. *Urol J.* 2015;12(3):2160–2164. doi: 10.22037/uj.v12i3.2222.
82. Hunter MP, Ismail N, Zhang X, et al. Detection of microRNA expression in human peripheral blood microvesicles. *PLoS ONE.* 2008;3(11):e3694. doi: 10.1371/journal.pone.0003694.
83. Michael A, Bajracharya S, Yuen P, et al. Exosomes from human saliva as a source of microRNA biomarkers. *Oral Dis.* 2010;16(1):34–38. doi: 10.1111/j.1601-0825.2009.01604.x.
84. Dimov I, Velickovic LJ, Stefanovic V. Urinary exosomes. *Scientific World J.* 2009;9:1107–1118. doi: 10.1100/tsw.2009.128.
85. Луценко А.С., Белая Ж.Е., Пржиялковская Е.Г., Мельниченко Г.А. МикроРНК и их значение в патогенезе СТГ-продуцирующих аденом гипофиза // *Вестник РАМН.* — 2017. — Т.72. — №4. — С. 290–298. [Lutsenko AS, Belaya ZE, Przhilyalkovskaya EG, Mel'nichenko GA. MicroRNA: role in GH-secreting pituitary adenoma pathogenesis. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2017;72(4):290–298. (In Russ.)] doi: 10.15690/vramn856.
86. D'Angelo D, Palmieri D, Mussnich P, et al. Altered microRNA expression profile in human pituitary gh adenomas: down-regulation of miRNA targeting HMGA1, HMGA2, and E2F1. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(7):1128–1138. doi: 10.1210/jc.2011-3482.
87. Mao ZG, He DS, Zhou J, et al. Differential expression of microRNAs in GH-secreting pituitary adenomas. *Diagn Pathol.* 2010;5(1):79. doi: 10.1186/1746-1596-5-79.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

***Пржиялковская Елена Георгиевна**, к.м.н. [**Elena G. Przhilyalkovskaya**, MD, PhD]; **адрес:** 117036, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11 [**address:**117036, Moscow, Dm. Ulyanova st., 11]; **тел.:** +7 (495) 668-20-79, **e-mail:** przhilyalkovskaya.elena@gmail.com, **SPIN-код:** 9309-3256, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-9119-2447>

Османова Патимат Османовна [**Patimat O. Osmanova**, MD]; **e-mail:** osmanova.ne@yandex.ru, **SPIN-код:** 8179-7602, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-0473-8144>

Мамедова Елизавета Октаевна, к.м.н. [**Elizaveta O. Mamedova**, MD, PhD]; **e-mail:** lilybet@mail.ru, **SPIN-код:** 3904-6017, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-9783-3599>

Луценко Александр Сергеевич [**Alexander S. Lutsenko**, MD]; **e-mail:** some91@mail.ru, **SPIN-код:** 4037-1030, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-9314-7831>

Белая Жанна Евгеньевна, д.м.н. [**Zhanna E. Belaya**, MD, PhD]; **e-mail:** jannabelaya@gmail.com, **SPIN-код:** 4746-7173, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-6674-6441>

Мельниченко Галина Афанасьевна, д.м.н., профессор [**Galina A. Melnichenko**, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** Teofrast2000@mail.ru, **SPIN-код:** 8615-0038, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-5634-7877>