

Иммуногистохимическое исследование факторов транскрипции NeuroD1, Pit-1 и Pitx-1 в различных аденомах гипофиза человека

Распопова О.М., Гальковский Б.Э., Митрофанова Л.Б.

ФГБУ «НМИЦ им. В.А.Алмазова», Санкт-Петербург, Россия, 197341, 8(812) 702-37-03

<http://www.almazovcentre.ru>

Контактная информация: Митрофанова Л.Б.. тел.: 8-921-646-62-59, эл. адрес:

lubamitr@yandex.ru

Резюме: выполнено сравнительное клинико-морфологическое исследование с иммуногистохимическим анализом 39 различных аденом гипофиза (7 плюригормональных, 8 кортикотропином, 8 маммосоматотропином, 3 пролактиномы, 5 гонадотропином, 8 нулевоклеточных) и 9 нормальных гипофизов. Среднее количество клеток с экспрессией факторов транскрипции во всех 39 аденомах достоверно отличалось от такового в нормальном гипофизе (по Pit-1 $p=0,008$, по Pitx-1 $p=0,028$, по NeuroD1 $p=0,006$). При этом NeuroD1 во всех аденомах был достоверно выше, чем в норме. Его экспрессия наблюдалась в более 70% клеток во всех аденомах гипофиза, а экспрессия Pit-1 и Pitx-1 варьировала от 0 до 100%. При проведении корреляционного анализа между средним количеством клеток с экспрессией факторов транскрипции, 6 гормонов аденогипофиза и Ki-67 была найдена достоверная связь между NeuroD1 и Pit-1 ($r=0,43$, $p<0,05$), Pitx-1 и лютеинизирующим гормоном ($r=0,46$, $p<0,05$), Pitx-1 и фолликулостимулирующим гормоном ($r=0,41$, $p<0,05$), Pitx-1 и тиреотропным гормоном ($r=0,6$, $p<0,05$). Между средним количеством клеток с экспрессией гормонов и уровнем гормонов в крови была выявлена умеренная корреляционная связь ($r=0,32$, $p<0,05$), а отдельно по адренокортикотропному гормону – сильная связь ($r=0,66$, $p<0,05$).

Заключение: факторы транскрипции NeuroD1, Pit1, Ptx1 экспрессируются во всех видах гормонально-активных и гормонально-неактивных аденом, равно как и в нормальном гипофизе взрослого человека. При этом уровень экспрессии NeuroD1 и Pitx1 достоверно выше в аденомах, а Pit1 – в нормальном гипофизе. На наш взгляд, NeuroD1 играет одну из ключевых ролей в патогенезе всех аденом гипофиза. Уровень пролиферативной активности опухолевых питуицитов по Ki-67 не зависит от уровня экспрессии факторов транскрипции и гормонов.

Ключевые слова: аденомы гипофиза, иммуногистохимическое исследование, факторы транскрипции.

Immunohistochemistry of Transcription Factors NeuroD1, Pit-1 and Pitx-1 in Different Human Pituitary Adenomas

Raspopova O.M., Galkovsky B.E., Mitrofanova L.B.

*Federal Almazov North-West Medical Research Center, St. Petersburg, Russian Federation,
197341, 8(812) 702-37-03, <http://www.almazovcentre.ru>*

Correspondence to: Mitrofanova L.B., tel.: 8-921-646-62-59, email: lubamitr@yandex.ru

Abstract: we carried out a comparative clinicopathologic study including immunohistochemistry of 39 different pituitary adenomas (7 plurihormonal adenomas, 8 corticotropinomas, 8 mammosomatotropinomas, 3 prolactinomas, 5 gonadotropinomas, 8 null-cell pituitary adenomas) and 9 normal anterior pituitary glands. The average number of cells with expression of transcription factors in all 39 adenomas was significantly different compared to that in the normal anterior pituitary glands ($p=0,008$ for Pit-1, $p=0,028$ for Pitx-1 and $p=0,006$ for NeuroD1). In addition, NeuroD1 expression was significantly higher in all adenomas than in the normal anterior pituitary glands. NeuroD1 expression was observed in more than 70% of cells in all pituitary adenomas, but expression of Pit-1 and Pitx-1 varied from 0 to 100%. After undertaken correlation analysis between the average cell number with expression of transcription factors of 6 anterior pituitary hormones and Ki-67, there have been statistically significant correlations between NeuroD1 and Pit-1 ($r=0,43$, $p<0,05$), Pitx-1 and luteinizing hormone ($r=0,46$, $p<0,05$), Pitx-1 and follicle-stimulating hormone ($r=0,41$, $p<0,05$), Pitx-1 and thyroid-stimulating hormone ($r=0,6$, $p<0,05$). There has been a moderate correlation between the average cell number with hormone expression and the level of hormones in blood ($r=0,32$, $p<0,05$), and a strong correlation for adrenocorticotrophic hormone ($r=0,66$, $p<0,05$) individually.

Conclusion: The transcription factors NeuroD1, Pit1 and Pitx1 are expressed in all types of functioning and non-functioning pituitary adenomas, and in the normal anterior pituitary glands as well. It is worth noting that the expression levels of NeuroD1 and Pitx1 are significantly higher in adenomas, but the expression level of Pit1 is significantly higher in the normal anterior pituitary gland. In our opinion, NeuroD1 plays a key role in the pathogenesis of all pituitary

adenomas. The level of proliferative activity (Ki-67 expression) of tumorous pituicytes does not depend on the level of transcription factors and that of hormones.

Key words: pituitary adenomas, immunohistochemistry, transcription factors.

Частота аденом гипофиза составляет 10-15% образований центральной нервной системы. Аденомы разделяют по их гормональному профилю на: пролактиномы, соматотропиномы, маммосоматотропиномы, кортикотропиномы, гонадотропиномы, тиреотропиномы, плюригормональные, двойные (2 различных аденомы в гипофизе) и нулевоклеточные (без секреции гормонов)[1].

Факторы транскрипции (ФТ) - белки, регулирующие развитие аденогипофиза во время эмбриогенеза, определяющие путь гормональной дифференцировки клеток-предшественников питуицитов [2], участвующие в трансдифференцировке его клеток под воздействием патологических и физиологических факторов. К ним относятся Prop-1, Pit-1, Pitx-1, NeuroD1, SF1, Gata2, RPx/Hes1, Pitx1, Ptx2, Lhx3/LIM3/P-Lim и другие. Существует несколько схожих вариаций схем влияния ФТ на созревание и дифференцировку клеток аденогипофиза [3, 4, 5]. Известно, что Pit-1 участвует в формировании соматотрофов, лактотрофов, маммосоматотрофов и тиреотрофов; NeuroD1 – кортикотрофов; SF1 – гонадотрофов, а Pitx-1 (Ptx1) регулирует дифференцировку всех видов питуицитов (Рис. 1). В настоящее время роль ФТ в патогенезе аденом гипофиза еще плохо изучена. Большинство публикаций об их экспрессии в аденомах гипофиза противоречивы.

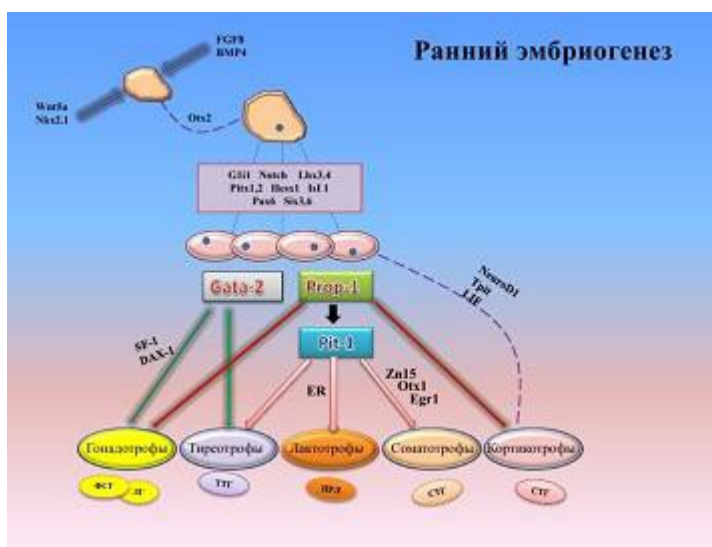


Рисунок 1. Схема влияния факторов транскрипции на созревание и дифференцировку питуицитов во время эмбриогенеза

Цель исследования: уточнение роли ФТ в развитии аденом гипофиза.

Материалы и методы: исследовалось 39 случаев аденом гипофиза (7 плюригормональных, 8 кортикотропином, 8 маммосоматотропином, 3 пролактиномы, 5 гонадотропином, 8 нулевоклеточных) и 9 нормальных гипофизов (НГ) пациентов, умерших от сердечно-сосудистой и онкологической патологии. Возраст пациентов с аденомами гипофиза составил от 14 до 74 лет, средний $52 \pm 15,3$ года, из них 25 женщин и 14 мужчин. Средний возраст группы контроля (НГ) составил $58 \pm 11,7$ лет, от 33 до 73, из них 5 женщин и 4 мужчины. Гистологическое исследование включало окраску гематоксилином-эозином и серебрение по Gordon-Sweet. Иммуногистохимическое исследование проводилось во всех 39 случаях с антителами к 6 гормонам аденогипофиза (соматотропному гормону (СТГ), пролактину (ПРЛ), тиреотропному гормону (ТТГ), адренкортикотропному гормону (АКТГ), лютеинизирующему гормону (ЛГ), фолликулостимулирующему гормону (ФСГ), Ki-67 и ФТ NeuroD1, Pit-1 и Pitx-1. Иммуногистохимическое окрашивание с двойной меткой (коктейли СТГ/NeuroD1, ПРЛ/NeuroD1) использовалось в двух случаях пролактином, двух маммосоматотропинах и двух плюригормональных аденомах.

Морфометрический анализ проводился с помощью анализатора изображения Leica Score M (Россия). Определялось среднее относительное количество клеток с экспрессией (ЭККЭ) гормонов и ФТ (отношение числа клеток с экспрессией антигена к общему числу питуицитов) в 10 полях зрения $\times 400$ в каждом препарате. Для унификации данных об уровне гормонов в крови был введен коэффициент, который рассчитывался как отношение уровня гормона в крови к его максимальному нормальному значению для пациента данного пола и возраста в данной лаборатории. Статистический анализ проводился с помощью программы Statistica v.10. При оценке достоверности различий между группами использовались методы непараметрической статистики ($p < 0,05$).

Результаты исследования: в плюригормональных аденомах была выявлена экспрессия всех шести гормонов, а также Pit-1, Pitx-1 и NeuroD1. Причем среднее количество клеток с экспрессией (СККЭ) АКТГ и ПРЛ было более 10%. СККЭ NeuroD1 было почти в два раза выше, чем Pitx-1 и в полтора раза выше Pit-1 (Табл. 1). При проведении иммуногистохимического исследования с двойной меткой была выявлена ко-экспрессия ПРЛ и NeuroD1, СТГ и NeuroD1 в одних и тех же клетках. Средний уровень пролиферативной активности составил по Ki-67 $1,4 \pm 1,2\%$ (от 0,1 до 3,3%). По СККЭ Pitx-

1 статистически достоверные различия были обнаружены между плюригормональными аденомами и кортикотропинами ($p=0,032$).

В кортикотропинах СККЭ АКТГ было от 21% до 78%, в единичных клетках наблюдалась экспрессия пролактина, экспрессии остальных гормонов не наблюдалось. Неожиданным стало выявление экспрессии Pit-1 в семи из восьми случаев. Средний уровень пролиферативной активности по Ki-67 составил $0,8\pm 0,6\%$ (от 0,1 до 1,7%).

В пролактиномах СККЭ ПРЛ составило $45,8\pm 5,6\%$, в единичных клетках наблюдалась экспрессия АКТГ и СТГ. При проведении иммуногистохимического исследования с двойной меткой была выявлена ко-экспрессия ПРЛ и NeuroD1. СККЭ Pit-1 статистически достоверно было минимально по сравнению с другими ФТ в этой группе. Ki-67 составил $3\pm 2\%$ (0,8-4,6%).

Таблица 1

Средние показатели экспрессии гормонов и факторов транскрипции гипофиза

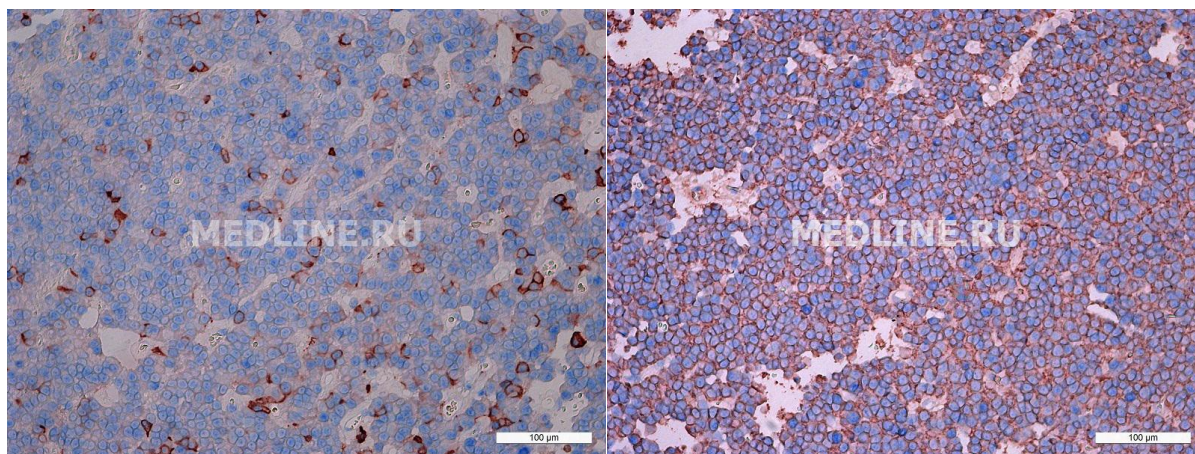
Аденомы и нормальный гипофиз	Среднее количество клеток с экспрессией гормонов и факторов транскрипции								
	АК ТГ сред/ min- max, %	ПР Л сред/ min- max, %	СТ Г сред/ min- max, %	ФС Г сред/ min- max, %	ЛГ сред/ min- max, %	ТТ Г сред/ min- max, %	Pit-1 сред/ min- max, %	NeuroD1 сред/ min- max, %	Pitx-1 сред/ min- max, %
Плюригормональные аденомы	21,2 $\pm 24,8/$ 5-76	20,6 $\pm 12,3/3$,8-45,1	4,2 $\pm$ 3,6/1,3- 10	0,2 $\pm 0,3/0$ - 0,9	1,9 $\pm$ 2,7/0- 7,2	0,8 $\pm 1,8/0$ - 5	54,9 $\pm 32,1/1$ 2,9- 91,4	89,4 $\pm 13,4/6$ 9,9- 99,5	46,2 $\pm 45,3/1$,3-94,7
Нулевые аденомы	0	0	0	0	0	0	18,6 $\pm 34,6/0$ -100 *	94,1 $\pm 5,8/85$,1-98,8	67,7 $\pm 36,6/0$ -95,8
Кортикотропиномы	51,1 $\pm 17,4/2$ 1-78	0,7 $\pm$ 0,7/0,1- 1,8	0	0	0	0	24,8 $\pm 27,6/0$ -83,0 *	94,9 $\pm 4,1/87$,8-99,7 #	93,4 $\pm 3,8/86$,2-97,5 +
Пролактиномы	0,05 $\pm 0,08/0$ -0,2	45,8 $\pm 5,6/40$ -55	0,03 $\pm 0,04/0$,04-0,1	0	0	0	8,6 $\pm$ 13,1/0, 2-23,6	98,9 $\pm 0,6/98$,2-99,3	78,7 $\pm 15,3/6$ 7,8- 96,2
Маммотропиномы	0	50,0 $\pm 10,3/3$ 3,0- 61,2	30,2 $\pm 8,8/18$,5-41,1	0	0	0	15,9 $\pm 30,6/6$,4-45,2 *	97,4 $\pm 2,6/92$,9-99,7 #	92,7 $\pm 27,8/7$ 0,9- 97,5 +
Гонадотропиномы	0	0	0	12, 8 $\pm 14,4$	24,0 $\pm 14,5/1$	0	49,4 $\pm 6,9/41$	99,2 $\pm 0,4/98$	98,3 $\pm 0,9/97$

				/0,2- 35,3	0,5- 45,8		,4-57,8 *	,8-99,8 #	,2-99,1 +
Нормаль ный гипофиз	44,7 ±10,0/3 4,7- 54,6	52,2 ±4,6/47 ,6-56,8	46,3 ±13,1/3 3,2- 59,4	52, 3±7,5/ 44,8- 59,7	18,7 ±3,6/15 ,1-22,2	31, 1±8,6/ 22,5- 39,6	94,6 ±5,1/84 -99 *	67,8 ±23,3/1 4-90 #	74± 29,9/16 -99 +
Фрагмен ты нормальног о гипофиза на границе аденомы	61,8 ±6,6/55 -72	47,3 ±2,1/45 -50	29,0 ±9,9/16 -40	24, 0±16,8 /3-49	31,8 ±17,4/4 -51	10, 8±10,6 /0-43	61,3 ±33,6/1 4-88	96,0 ±1,0/95 -97	93,5 ±2,6/90 -96

*- статистически достоверные различия показателей экспрессии Pit-1; # - NeuroD1; + -

Pitx-1 между нормальным гипофизом и различными аденомами

В маммосоматотропинах СККЭ ПРЛ составило $50,0 \pm 10,3\%$, а СТГ - $30,2 \pm 8,8\%$. Экспрессии остальных гормонов не наблюдалось. При проведении иммуногистохимического исследования с двойной меткой была выявлена ко-экспрессия ПРЛ и NeuroD1, СТГ и NeuroD1 в одних и тех же клетках. Как и в группе пролактином, экспрессия Pit-1 была самой низкой по сравнению с другими ФТ. Уровень Ki-67 - $1 \pm 0,5\%$ ($0,3-1,9\%$). По СККЭ Pitx-1 достоверные различия были обнаружены между маммосоматотропинами и гормональнонеактивными аденомами, плюригормональными аденомами (соответственно $p=0,031$, $p=0,0092$).

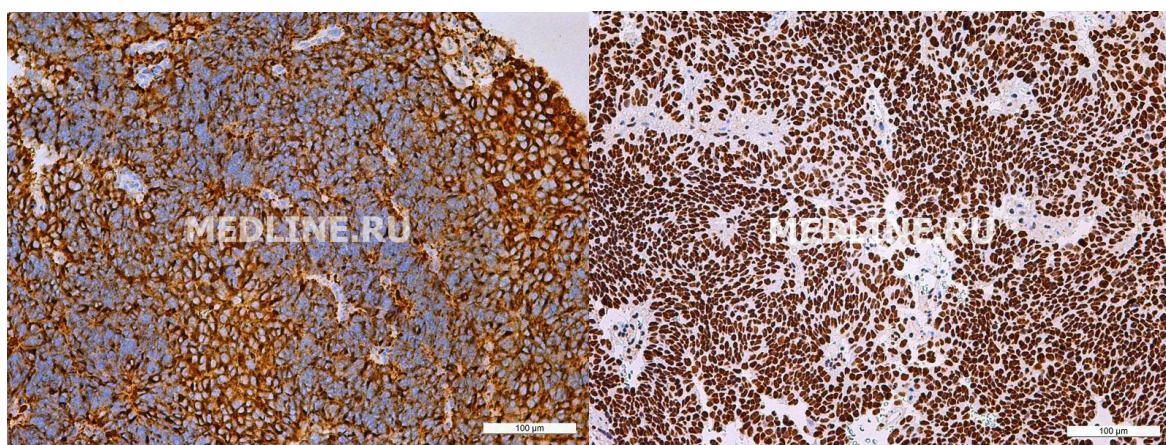


А

Б

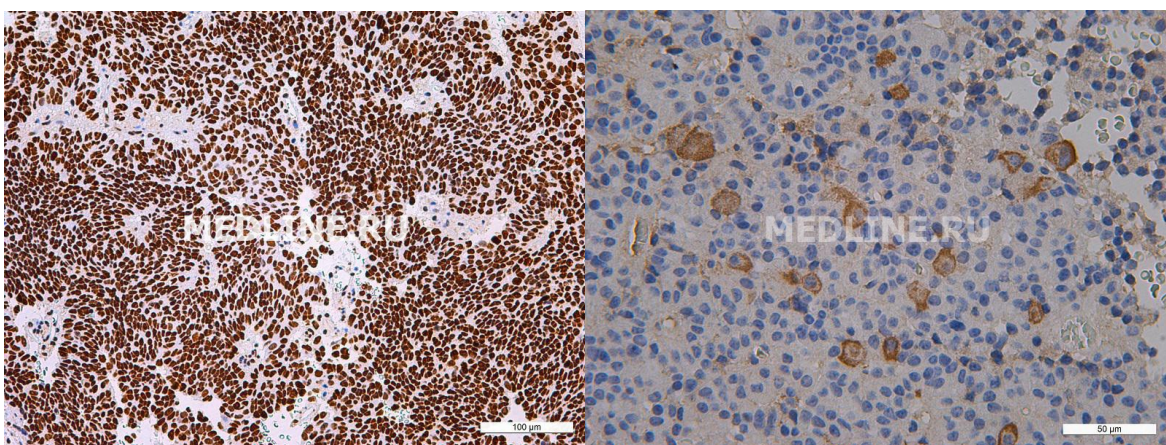
Рисунок 2. Иммуногистохимическое исследование с двойной меткой маммосоматотропиномы, х200: А) Коэкспрессия пролактина (красное окрашивание цитоплазмы) и NeuroD1 (синее аденомами ($p=0,0043$); гонадотропинами и кортикотропинами ($p=0,0157$). По СККЭ Pit-1 достоверные различия были обнаружены между гонадотропинами и

нулевоклеточными аденомами, пролактиномами, маммосоматотропинами и кортикотропинами (соответственно $p=0,034$, $p=0,037$, $p=0,010$ и $p=0,048$). По уровню экспрессии Pitx-1 достоверные различия были обнаружены между гонадотропинами и пролактиномами, маммосоматотропинами, кортикотропинами, гормональнонеактивными аденомами и плюригормональными аденомами (соответственно $p=0,037$, $p=0,007$, $p=0,008$, $p=0,004$ и $p=0,006$).



А

Б



В

Г

Рисунок 3. Аденома гипофиза, М., 56 лет. А) Экспрессия пролактина в цитоплазме клеток опухоли; $\times 200$; Б) Экспрессия NeuroD1 в ядрах клеток опухоли; $\times 200$; В) Экспрессия Pitx-1 в цитоплазме клеток опухоли; $\times 200$; Г) Экспрессия Pit-1 в цитоплазме клеток опухоли; $\times 400$. Экспрессия антигенов – коричневое окрашивание.

В нулевоклеточных аденомах экспрессии гормонов не наблюдалось, Ki-67 был $2,1 \pm 1,1$ (0,8-3,8%). Группа отличалась широким разбросом значений СККЭ Pit-1 и Pitx-1. В двух

из восьми случаев Pit-1 не экспрессировался, а в одном из восьми не было экспрессии Pitx-1.

В 4 аденомах по периферии опухоли присутствовали фрагменты НГ, представленного классическими аденомерами, которые хорошо визуализировались при серебрении. В этих фрагментах одни и те же клетки одновременно экспрессировали от трех до шести гормонов гипофиза и три ФТ. При этом статистически значимых различий в СККЭ ФТ не наблюдалось. В группе НГ умерших пациентов наблюдалась та же ситуация. При сравнении уровня экспрессии гормонов в НГ и в продуцирующей тот или иной гормон аденоме не было найдено достоверных различий.

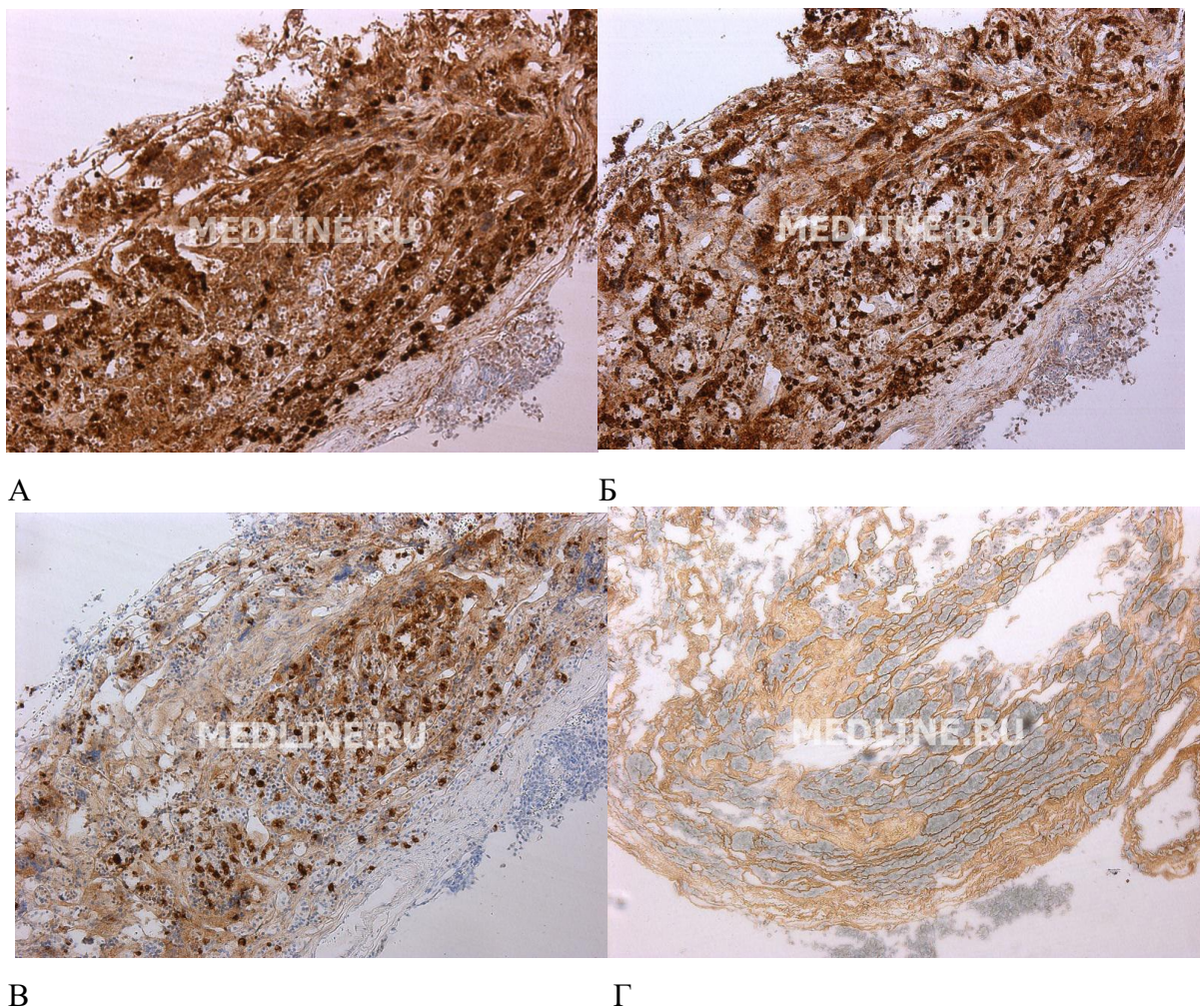


Рисунок 4. Нормальный гипофиз на границе с аденомой: А) Экспрессия АКТГ; Б) Экспрессия пролактина; В) Экспрессия ФСТ; Г) Серебрение по Gordon-Sweet; x100. Экспрессия антигенов – коричневое окрашивание.

Уровень экспрессии ФТ во всех 39 аденомах суммарно достоверно отличался от такового в НГ (по Pit-1 $p=0,008$, по Pitx-1 $p=0,028$, по NeuroD1 $p=0,006$). При этом последний ФТ во всех аденомах был достоверно выше, чем в норме.

Были выявлены достоверные различия по значениям СККЭ ФТ между НГ и гонадотропинами, маммосоматотропинами и кортикотропинами ($p=0,037$, $p=0,019$ и $p=0,019$ по каждому ФТ соответственно), а также по NeuroD1 между НГ и нулевоклеточными аденомами ($p=0,019$).

Обсуждение результатов исследования: все три ФТ были обнаружены во всех типах аденом, что противоречит общепринятым схемам эмбриогенеза гипофиза и ряду исследований его опухолей [6, 7, 8]. В то же время, некоторые авторы описывают случаи, которые также не соответствуют общепринятым схемам [9, 10, 11]. Следует отметить, что хотя эти наблюдения и являются единичными для каждого из данных исследований, но при выборке по 6-8 случаев для определенного вида аденом наличие одного-двух или даже трех отклонений от ожидаемых результатов весьма существенно. Следует также сделать акцент на том, что в этих работах обнаружена значимая экспрессия ФТ в нулевоклеточных аденомах, что весьма затрудняет понимание роли факторов, как белков, участвующих в дифференцировке определенных гормональных типов клеток. Такое расхождение в результатах нельзя списать на какие-либо проблемы в методологии [12]. Более того, изучение ФТ изначально происходило на лабораторных животных, преимущественно мышах с мутацией в определенном гене. Но в части случаев наблюдаются различия в эффектах схожих мутаций у мышей и у человека, что не позволяет экстраполировать результаты, полученные на животных, на человека [13].

Крайне важным, на наш взгляд, является наличие экспрессии ФТ не только во всех видах аденом, но и в НГ взрослого человека. При этом СККЭ факторов во многих аденомах достоверно отличается от такового в НГ, а пролиферативная активность опухолевых клеток (по Ki-67) не коррелирует ни с уровнем экспрессии ФТ, ни с уровнем экспрессии гормонов. Интересным фактом является и отсутствие достоверных различий в максимальном уровне экспрессии гормонов в аденомах и НГ.

Наше исследование подтвердило плюригормональность клеток нормального гипофиза, в том числе и по периферии аденом [14].

Pit-1 имел цитоплазматическое окрашивание, что соответствует аннотации к антителу и результатам исследования Wu J. et al [15], в то время как в большинстве работ описывается экспрессия этого ФТ в ядре [16]. По мнению Mukdsi J.H. et al [17] наличие Pit-1 в ядрах клеток гонадотрофов может говорить об активации генов, участвующих в трансдифференцировке гонадотрофов в лактотрофы. Низкий уровень экспрессии Pit-1 в некоторых пролактиномах (0,2%) и маммосоматотропинамах (0,6%) подтверждает своевременность и правомочность создания новой классификации аденом гипофиза 2017 года с выделением групп Pit-1-зависимых и независимых аденом. Развитие этих опухолей связывают с транскрипционными механизмами, участвующими в дифференцировке клеток аденогипофиза. Многие авторы сходятся во мнении, что Pit-1 играет важную роль в развитии аденом гипофиза, но предполагают различные механизмы его влияния. Takahashi Y. et al [18] считают, что Pit-1 участвует в дифференцировке и поддержании пула СТГ-, ТТГ- и ПРЛ-секретирующих клеток, и мутации в этом гене приводят к нарушению продукции данных гормонов. McDonald W.C. et al [2017] отмечают положительную достоверную корреляцию экспрессии Pit-1 с ПРЛ и СТГ и отрицательную - с ЛГ и ФСГ. Julline N. et al [19] полагают, что в нормальных условиях Pit-1 важен для поддержания пролиферации клеток, но его гиперэкспрессия индуцирует клеточную смерть. Pellegrini-Bouiller I. et al [20] утверждают, что развитие опухолей гипофиза не связано напрямую с мутацией гена Pit-1 у людей. Namada K. et al [21] предполагают, что регулирование выработки гормонов - не основная роль Pit-1. Полученные нами результаты также говорят о том, что у этого ФТ более широкое предназначение в туморогенезе, которое не ограничивается дифференцировкой питуицитов в сомато-, лакто- и тиреотрофы.

По результатам исследования Tahara S. et al [22] экспрессия Pitx1 наблюдалась во всех типах аденом, а ко-экспрессия этого фактора - со всеми гормонами, как в НГ, так и в аденомах. В нашем исследовании Pitx1, как и Pit-1 экспрессировались во всех видах аденом, но не во всех случаях. В частности, Pitx1 не всегда секретировался в гормонально-неактивных аденомах, как и Pit-1. Неоднородность экспрессии этих ФТ, возможно, может иметь прогностическое значение и требует дальнейшего исследования.

Oyama K. et al [23] обнаружили экспрессию NeuroD1 не только в кортикотропинах, но и в части гонадотропином, пролактином, маммосоматотропином, нулевоклеточных аденом, что некоторые авторы [24] объясняют транскрипционным синергизмом с Pitx1. Это взаимодействие ФТ может способствовать транскрипции гена проопимеланокортина

и дифференцировке кортикотрофов во время развития гипофиза [25]. В работе Cooper O. et al [26] была обнаружена экспрессия NeuroD1 в 11 кортикотропинах, 18 «молчащих» кортикотропинах и 23 гонадотропинах. Достоверно большие значения уровня NeuroD1 в нашем исследовании во всех видах и всех случаях аденом по сравнению с НГ могут свидетельствовать о крайне важном значении этого фактора в их патогенезе. Таким образом, NeuroD1 является «универсальным» ФТ, и его функции не ограничиваются дифференцировкой незрелых питуицитов в клетки, экспрессирующие АКТГ в эмбриональном периоде. Этот ФТ также участвует в нейрогенезе, в том числе контролируя возможность трансдифференцировки других типов клеток в нейроны, является регулятором развития головного мозга в целом [27]. Он обнаружен в нервной системе взрослого человека, в эндокринных клетках поджелудочной железы, примитивных нейроэктодермальных опухолях.

Широкий диапазон функций NeuroD1 по литературным данным говорит о значимости этого ФТ, а стабильно высокие уровни экспрессии в более 90% клеток аденом гипофиза всех типов позволяют рассматривать его в качестве мишени для таргетной терапии. На наш взгляд, создание ингибитора NeuroD1 с целью снижения экспрессии этого ФТ до уровня в НГ позволит лечить агрессивные, рецидивирующие нейроэндокринные опухоли.

Заключение: факторы транскрипции NeuroD1, Pit1, Pitx1 экспрессируются во всех видах гормонально-активных и гормонально-неактивных аденом, равно как и в нормальном гипофизе взрослого человека. При этом уровень экспрессии NeuroD1 и Pitx1 достоверно выше в аденомах, а Pit1 – в нормальном гипофизе. На наш взгляд, NeuroD1 играет одну из ключевых ролей в патогенезе всех аденом гипофиза. Уровень пролиферативной активности опухолевых питуицитов по Ki-67 не зависит от уровня экспрессии факторов транскрипции и гормонов.

Список используемой литературы:

- 1) Mete O, Lopes MB. Overview of the 2017 WHO Classification of Pituitary Tumors. *Endocr Pathol*. Published online: 01 august 2017. <https://doi.org/10.1007/s12022-017-9498-z>
- 2) Suhardja A, Kovacs K, Rutka J. Role of transcription factors in the pathogenesis of pituitary adenomas: a review. *J Neurooncol*. 2001; 55: 185–193. <https://doi.org/10.1023/a:1013819827162>
- 3) Mete O, Gomez-Hernandez K, Kucharczyk W et al. Silent subtype 3 pituitary adenomas are not always silent and represent poorly differentiated monomorphous plurihormonal Pit-1 lineage adenomas. *Mod Pathol*. 2016 Feb; 29(2): 131-42. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2015.151>.
- 4) Asa SL, Ezzat S. Molecular determinants of pituitary cytodifferentiation. *Pituitary*. 1999 May; 1(3-4): 159-68. <https://doi.org/10.1023/a:1009948813587>
- 5) de Moraes DC, Vaisman M, Conceição FL et al. Pituitary development: a complex, temporal regulated process dependent on specific transcriptional factors. *J Endocrinol*. 2012 Nov; 215(2): 239-45. <https://doi.org/10.1530/JOE-12-0229>.
- 6) Sanno N, Teramoto A, Matsuno A et al. In situ hybridization analysis of Pit-1 mRNA and hormonal production in human pituitary adenomas. *Acta Neuropathol*. 1996; 91: 263–268. <https://doi.org/10.1007/s004010050424>
- 7) Osamura RY, Tahara S, Kurotani R et al. Contributions of immunohistochemistry and in situ hybridization to the functional analysis of pituitary adenomas. *J Histochem Cytochem*. 2000 Apr; 48(4): 445-58. <https://doi.org/10.1177/002215540004800401>
- 8) Lamolet B, Pulichino AM, Lamonerie T et al. A pituitary cell-restricted T box factor, Tpit, activates POMC transcription in cooperation with Pitx homeoproteins. *Cell*. 2001 Mar 23; 104(6): 849-59. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(01\)00282-3](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(01)00282-3)
- 9) Umeoka K, Sanno N, Osamura RY et al. Expression of GATA-2 in human pituitary adenomas. *Mod Pathol*. 2002 Jan; 15(1): 11-7. <https://doi.org/10.1038/modpathol.3880484>
- 10) Yamada S, Takahashi M, Hara M et al. Pit-1 gene expression in human pituitary adenomas using the reverse transcription polymerase chain reaction method. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1996 Sep; 45(3): 263-72. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.1996.00812.x>

- 11) Lloyd RV, Jin L, Chandler WF et al. Pituitary specific transcription factor messenger ribonucleic expression in adenomatous and nontumorous human pituitary tissues. *Lab Invest.* 1993 Nov; 69(5): 570-5. PMID: 8246449

- 12) McDonald WC, Banerji N, McDonald KN. Steroidogenic Factor 1, Pit-1, and Adrenocorticotrophic Hormone: A Rational Starting Place for the Immunohistochemical Characterization of Pituitary Adenoma. *Arch Pathol Lab Med.* 2017 Jan; 141(1): 104-112. <https://doi.org/10.5858/arpa.2016-0082-OA>

- 13) Davis SW, Castinetti F, Carvalho LR et al. Molecular mechanisms of pituitary organogenesis: In search of novel regulatory genes. *Mol Cell Endocrinol.* 2010 Jul 8; 323(1): 4-19. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2009.12.012>

- 14) Mitrofanova LB, Konovalov PV, Krylova J et al. Plurihormonal cells of normal anterior pituitary: Facts and conclusions. *Oncotarget.* 2017 Apr 25; 8(17): 29282-29299. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.16502>.

- 15) Wu J, Li X, Liu X. Original Article Pit-1 mRNA and protein expression in human pituitary adenomas. *Int J Clin Exp Pathol* 2016; 9(7): 7060-7068 ISSN:1936-2625/IJCEP0028790

- 16) Osamura RY, Egashira N, Kajiya H et al. Pathology, pathogenesis and therapy of growth hormone (GH)-producing pituitary adenomas: technical advances in histochemistry and their contribution. *Acta Histochem Cytochem.* 2009 Aug 29; 42(4): 95-104. <https://doi.org/10.1267/ahc.09004>.

- 17) Mukdsi JH, De Paul AL, Muñoz S et al. Immunolocalization of Pit-1 in gonadotroph nuclei is indicative of the transdifferentiation of gonadotroph to lactotroph cells in prolactinomas induced by estrogen. *Histochem Cell Biol.* 2004 Jun; 121(6): 453-62. <https://doi.org/10.1007/s00418-004-0661-5>

- 18) Takahashi Y, Bando H, Iguchi G. A Novel Clinical Entity "Anti-PIT-1 Antibody Syndrome"-Autoimmunity against a Transcription Factor. *Rinsho Byori.* 2015 Apr; 63(4): 491-7 PMID: 26536783

- 19) Jullien N, Roche C, Brue T et al. Dose-dependent dual role of PIT-1 (POU1F1) in somatolactotroph cell proliferation and apoptosis. *PLoS One.* 2015 Mar 30; 10(3): e0120010. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0120010>.

20) Pellegrini-Bouiller I, Morange-Ramos I, Barlier A et al. Pit-1 gene expression in human pituitary adenomas. *Horm Res.* 1997; 47(4-6): 251-8. PMID: 9167960

21) Hamada K, Nishi T, Kuratsu J et al. Expression and alternative splicing of Pit-1 messenger ribonucleic acid in pituitary adenomas. *Neurosurgery.* 1996 Feb;38(2):362-6. PMID: 8869065

22) Tahara S, Kurotani R, Sanno N et al. Expression of pituitary homeo box 1 (Ptx1) in human non-neoplastic pituitaries and pituitary adenomas. *Mod Pathol.* 2000 Oct; 13(10) :1097-108. <https://doi.org/10.1038/modpathol.3880204>

23) Oyama K, Sanno N, Teramoto A et al. Expression of neuro D1 in human normal pituitaries and pituitary adenomas. *Mod Pathol.* 2001 Sep; 14(9): 892-9. <https://doi.org/10.1038/modpathol.3880408>

24) Kurotani R, Tahara S, Sanno N et al. Expression of Ptx1 in the adult rat pituitary glands and pituitary cell lines: hormone-secreting cells and folliculo-stellate cells. *Cell Tissue Res.* 1999 Oct;298(1):55-61. PMID: 10555539

25) Lamonerie T, Tremblay JJ, Lanctôt C et al. Ptx1, a bicoid-related homeo box transcription factor involved in transcription of the pro-opiomelanocortin gene. *Genes Dev.* 1996 May 15; 10(10): 1284-95. PMID: 8675014

26) Cooper O, Ben-Shlomo A, Bonert V et al. Silent corticogonadotroph adenomas: clinical and cellular characteristics and long-term outcomes. *Horm Cancer.* 2010 Apr; 1(2): 80-92. <https://doi.org/10.1007/s12672-010-0014-x>.

27) Pataskar A, Jung J, Smialowski P et al. NeuroD1 reprograms chromatin and transcription factor landscapes to induce the neuronal program. *EMBO J.* 2016 Jan 4; 35(1): 24-45. <https://doi.org/10.15252/emboj.201591206>