

**ВЫЗЫВАЮТ ЛИ АГОНИСТЫ ДОФАМИНА ФИБРОЗ?
СРАВНИТЕЛЬНОЕ МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
РАЗЛИЧНЫХ АДЕНОМ ГИПОФИЗА**

**Гусева К.А., Лазарева А.А., Мацуева И.А., Пальцев А.А., Гринёва Е.Н.,
Митрофанова Л.Б.**

*Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный
медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства
здравоохранения Российской Федерации. Почтовый адрес: 197341, Россия,
Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2*

Резюме

Введение. Пролактиномы составляют 40-60% от общего числа аденом гипофиза. Первой линией их лечения в отличие от остальных аденом являются агонисты дофамина, однако, согласно некоторым исследованиям, они могут вызывать фиброз.

Целью работы являлся анализ 42 клинических случаев с оценкой площади фиброза в различных аденомах у пациентов, принимавших и не принимавших каберголин.

Материалы и методы. На гистологических срезах 22 пролактином, 10 кортикотропином, 10 нулевоклеточных аденом, окрашенных трихромом Массона, осуществлялся подсчет относительной площади фиброза, затем проводилось иммуногистохимическое исследование (ИГХИ) с 6 гормонами аденогипофиза. Поиск статистических различий осуществлялся с использованием непараметрического критерия Крускала-Уоллиса и рангового корреляционного анализа Спирмена.

Результаты. Среди пациентов с клиническим диагнозом пролактиномы по результатам ИГХИ было выявлено 19 пролактином, 1 плуригормональная аденома, 2 маммосоматотропиномы, среди которых было выявлено 11 из 22 случаев с фиброзом со средним значением $11,08 \pm 18,94\%$. Среди пациентов с кортикотропинами было выявлено 9 из 10 случаев с фиброзом со средним

значением $7,12 \pm 6,49\%$. Среди пациентов с нулевоклеточными аденомами было выявлено 5 из 10 случаев с фиброзом со средним значением $4,46 \pm 6,73\%$. Не было статистически достоверной разницы по относительной площади фиброза между группами пациентов, получавших и не получавших каберголин.

Заключение. Статистически значимой разницы по относительной площади фиброза в различных группах аденом выявлено не было. Следовательно, каберголин не вызывает фиброз.

Ключевые слова: аденома гипофиза; пролактинома; каберголин; агонисты дофамина; фиброз.

Для корреспонденции: Гусева Ксения Алексеевна ksuha.gus@yandex.ru
+79601966858

**DOPAMINE AGONISTS CAUSE FIBROSIS? COMPARATIVE
MORPHOLOGICAL STUDY OF DIFFERENT ADENOMAS OF PITUITARY**

**Guseva K.A., Lazareva A.A., Matsueva I.A., Paltsev A.A., Grineva E.N.,
Mitrofanova L.B.**

*Federal State Budgetary Institution "Almazov National Medical Research Centre" of
the Ministry of Health of the Russian Federation. Postal address: 197341, Russia, St.
Petersburg, st. Akkuratova, 2*

Abstract

Introduction. Prolactinomas account for 40-60% of the total number of pituitary adenomas. The first line of their treatment, unlike other adenomas, are dopamine agonists, however, according to some studies, they can cause fibrosis.

The aim of the work was to analyze 42 clinical cases with an assessment of the area of fibrosis in various adenomas in patients who received and did not receive treatment with cabergoline.

Materials and methods. On histological sections of 22 prolactinomas, 10 corticotropin, 10 zero-cell adenomas stained with Masson trichrome, the relative area of fibrosis was calculated, then an immunohistochemical study (IHC) was carried out with 6 hormones of the adenohypophysis. The search for statistical differences was carried out using the nonparametric Kruskal-Wallis criterion and Spearman's rank correlation analysis.

Results. Among patients with a clinical diagnosis of prolactinoma, according to the results of IHCI, 19 prolactinomas, 1 plurihormonal adenoma, 2 mammosomatropinomas were detected, among which 11 of 22 cases with fibrosis were detected with a mean value of $11.08 \pm 18.94\%$. Among patients with corticotropinomas, 9 of 10 cases with fibrosis were detected with a mean value of $7.12 \pm 6.49\%$. Among patients with zero-cell adenomas, 5 of 10 cases with fibrosis were detected with a mean value of $4.46 \pm 6.73\%$. There was no statistically significant difference in the relative area of fibrosis between the groups of patients who received and did not receive cabergoline.

Conclusion. No statistically significant difference in the relative area of fibrosis in different groups of adenomas was found. Therefore, cabergoline does not cause fibrosis.

Keywords: pituitary adenoma; prolactinoma; cabergoline; dopamine agonists; fibrosis.

For correspondence: *Ksenia Alekseevna Guseva* ksuha.gus@yandex.ru
+79601966858

Введение

Аденомы гипофиза — это доброкачественные опухоли передней доли гипофиза, составляющие до 16% всех первичных новообразований головного мозга и являющиеся третьей по распространенности внутричерепной опухолью после глиомы и менингиомы среди взрослого населения [1].

Клинически глобально аденомы классифицируются на нефункционирующие и функционирующие. Последние имеют характерные симптомы, такие как акромегалия, гиперпролактинемия или симптомы болезни Кушинга в зависимости от того, какой гормональной активностью обладает опухоль [2].

Ранее считалось, что в аденогипофизе различают 6 видов клеток, которые продуцируют 6 видов гормонов, однако, в настоящее время согласно исследованию Митрофановой Л.Б. и соавторов показано, что одни и те же клетки нормального аденогипофиза взрослого человека могут коэкспрессировать пролактин, адренокортикотропный, тиреотропный, фолликулостимулирующий, лютеинизирующий, соматотропный гормоны. В зависимости от того, какие гормоны (или их совокупность) продуцируют клетки опухоли, будет наблюдаться развитие характерной клинической картины [3].

Среди подтипов нейроэндокринных опухолей передней доли гипофиза по данным многочисленных эпидемиологических исследований пролактиномы являются наиболее часто диагностируемыми клинически значимыми аденомами гипофиза, составляя 40–60% от общего числа. За ними в порядке убывания следуют нефункционирующие (нулевоклеточные) аденомы гипофиза (30%), соматотропиномы (10–15%), кортикотропиномы (4,0–15%), тиреотропиномы (0,3–2%). Менее чем в 1% случаев встречаются плюригормональные аденомы гипофиза, а двойные аденомы гипофиза занимают 0,4%–1,3%.

Точная причина пролактином неизвестна. На настоящий момент

считается, что могут играть роль такие факторы как: сверхэкспрессия гена трансформации опухоли гипофиза и мутация рецептора фактора роста фибробластов 4 (были обнаружены в аденоме гипофиза, в основном в пролактиноме), а также аномалии в рецепторах дофамина и функции транспортера дофамина [4].

Пролактиномы могут быть изолированными или существовать в составе множественной эндокринной неоплазии 1 типа [5].

Аденомы гипофиза, с одной стороны, могут иметь симптоматику, обусловленную масс-эффектом опухоли (головная боль, нарушение зрения, гипопитуитаризм), с другой стороны – симптоматику, обусловленную избытком вырабатываемого гормона. Например, при пролактиноме, обусловленной гиперпролактинемией - гипогонадизм, гинекомастия, галакторея и бесплодие.

Основной способ лечения аденом хирургический. Исключение составляют пролактиномы, первой линией лечения которых является медикаментозная терапия агонистами дофамина [6]. Но по некоторым данным [7, 8] указанные препараты могут вызывать фиброз.

Цель исследования

Целью настоящей работы является анализ 42 клинических случаев с оценкой площади фиброза в различных аденомах у пациентов, получавших и не получавших лечение агонистами дофамина.

Материалы и методы

Ретроспективно были изучены истории болезни 22 пациентов (14 мужчин возрастом 26-73 лет и 8 женщин возрастом 31-66 лет) с гистологически и иммуногистохимически подтвержденными аденомами гипофиза, 19 из которых являлись пролактиномами, 2 — маммосоматотропиномами, 1 — плюгормональной аденомой, перенесших операцию в период с 2018 по 2024 год в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», получавших терапию агонистом дофамина — каберголином - в качестве первого этапа лечения. Для иммуногистохимического подтверждения принадлежности аденомы

использованы иммуногистохимические маркёры: АСТН (адренотропный гормон), PRL (пролактин), GH (гормон роста), FSH (фолликулостимулирующий гормон), LH (лютеинизирующий гормон), TSH (тиреотропный гормон). Клинически значимой считали экспрессию в клетках опухоли более 5% (Таблица 1).

Таблица 1

Сравнительная характеристика аденом гипофиза (19 пролактином, 2 маммосоматотропином, 1 плюригормональной аденомы, 10 кортикотропином и 10 нулевых аденом)

Пол	Возраст, лет	Диагноз	Иммуногистохимическое исследование
М	38	Пролактинома	PRL++++, GH-
М	61	Пролактинома	PRL++++, GH-
М	32	Пролактинома	PRL++++, GH-
М	30	Пролактинома	PRL++++, GH-
М	35	Пролактинома	PRL++++, GH-
Ж	60	Пролактинома	PRL+, GH-
М	43	Пролактинома	PRL++++, GH-
М	24	Пролактинома	PRL++++, GH-
Ж	80	Маммосоматотропинома	PRL++++, GH++
М	54	Пролактинома	PRL++++, GH-
М	62	Пролактинома	PRL++++, GH-
Ж	64	Пролактинома	PRL++++, GH-
Ж	31	Пролактинома	PRL++++, GH-
Ж	57	Пролактинома	PRL++++, GH-
Ж	61	Пролактинома	PRL++++, GH-
М	57	Пролактинома	PRL++++, GH-
Ж	68	Пролактинома	PRL++++, GH-

М	73	Пролактинома	PRL+++, GH-
Ж	64	Пролактинома	PRL++++, GH-
М	26	Маммосоматотропинома	PRL++++, GH+++
М	26	Фармакорезистентная пролактинома	ACTH +, GH +++, FSH+++, TSH +, LH +++, PRL +
М	61	Пролактинома	GH -, PRL+++
Ж	54	Кортикотропинома	ACTH++++
Ж	27	Кортикотропинома	ACTH++++
Ж	43	Кортикотропинома	ACTH++++
Ж	24	Кортикотропинома	ACTH++
Ж	50	Кортикотропинома	ACTH+++
Ж	48	Кортикотропинома	ACTH++++
Ж	43	Кортикотропинома	ACTH++
М	69	Кортикотропинома	ACTH++++
Ж	44	Кортикотропинома	ACTH++
Ж	42	Кортикотропинома	ACTH+
Ж	63	Нулевоклеточная аденома	ACTH-, GH-, PSH-, TSH-, LH-, PRL-
Ж	71	Нулевоклеточная аденома	ACTH-, GH-, PSH-, TSH-, LH-, PRL-
М	45	Нулевоклеточная аденома	ACTH-, GH-, PSH-, TSH-, LH-, PRL-
М	48	Нулевоклеточная аденома	ACTH-, GH-, PSH-, TSH-, LH-, PRL-
Ж	38	Нулевоклеточная аденома	ACTH-, GH-, PSH-, TSH-, LH-, PRL-
Ж	28	Нулевоклеточная аденома	ACTH-, GH-, PSH-, TSH-, LH-, PRL-

М	57	Нулевоклеточная аденома	ACTH-, GH-, PSH- TSH-, LH-, PRL-
М	47	Нулевоклеточная аденома	ACTH-, GH-, PSH-, TSH-, LH-, PRL-
Ж	67	Нулевоклеточная аденома	ACTH-, GH-, PSH-, TSH-, LH-, PRL-
Ж	62	Нулевоклеточная аденома	ACTH-, GH-, PSH-, TSH-, LH-, PRL-

Примечание* М — мужской пол, Ж — женский пол

Производилась оценка наличия фиброза путём гистологического исследования с использованием окрасок гематоксилином и эозином и дополнительной окраски трихромом Массона. Подсчёт процента фиброза относительно общей площади пролактиномы осуществлялся с помощью программы ImageScore на сканированных препаратах (сканирующий микроскоп Aperio AT2 Leica, Германия).

В качестве групп сравнения было взято 10 пациентов (9 женщин возрастом 24-54 лет и 1 мужчина возрастом 69 лет) с кортикотропиномами, которым не проводилось лечение каберголином, и 10 пациентов (6 женщин возрастом 28-71 года и 4 мужчины возрастом 45-57 лет) с нулевоклеточными аденомами, которым также не проводилось лечение каберголином.

Для поиска статистических различий между группами использовался непараметрический метод, а именно критерий Крускала-Уоллиса. Расчёт производился с помощью онлайн-калькулятора теста Крускала-Уоллиса на сайте <https://www.statskingdom.com/kruskal-wallis-calculator.html#vmes>. Принят уровень значимости $\alpha=0,05$. Для оценки корреляции двух переменных применялся ранговый корреляционный анализ Спирмена, проведённый с помощью OpenOffice Calc.

Все процедуры, выполненные в исследованиях с участием людей, соответствуют этическим стандартам национального комитета по исследовательской этике и Хельсинкской

декларации 1964 года и ее последующим изменениям или сопоставимым нормам этики. От каждого из включенных в исследование участников было получено информированное добровольное согласие. На проведение научной работы по морфологическому исследованию аденом гипофиза было получено разрешение Этического комитета ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ (протокол №49 от 12.03.2018).

Результаты исследования

Исследовано 22 аденомы гипофиза, клинически интерпретированных как пролактиномы. Предварительно данные пациенты получали терапию каберголином. В ходе исследования было выяснено, что часть аденом, которые клинически интерпретировались как пролактиномы, экспрессируют не только PRL, но и GH, что говорит о том, что данные образования являются маммосоматотропинами. Кроме того, был выявлен 1 случай с плюригормональной аденомой (экспрессия ACTH, GH, PSH, STH, TSH, LH, PRL), который клинически рассматривался как фармакорезистентная пролактинома (Рисунок 1).

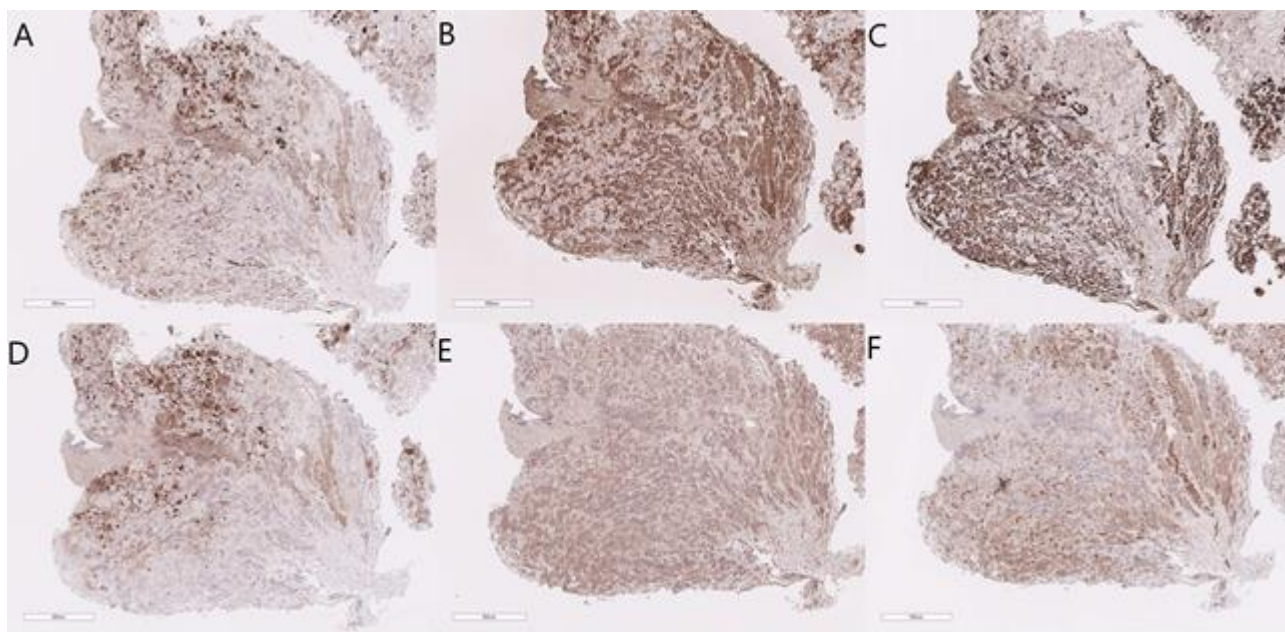


Рисунок 1. Плюригормональная аденома, клинически трактованная как фармакорезистентная пролактинома. Экспрессия PRL (коричневое окрашивание цитоплазмы в клетках аденомы) (A), ACTH (B), GH (C), TSH (D), FSH (E), LH (F); x200

В 11 случаях из 22 был обнаружен фиброз опухоли, подтверждённый дополнительной окраской по Массону (Рисунок 2).

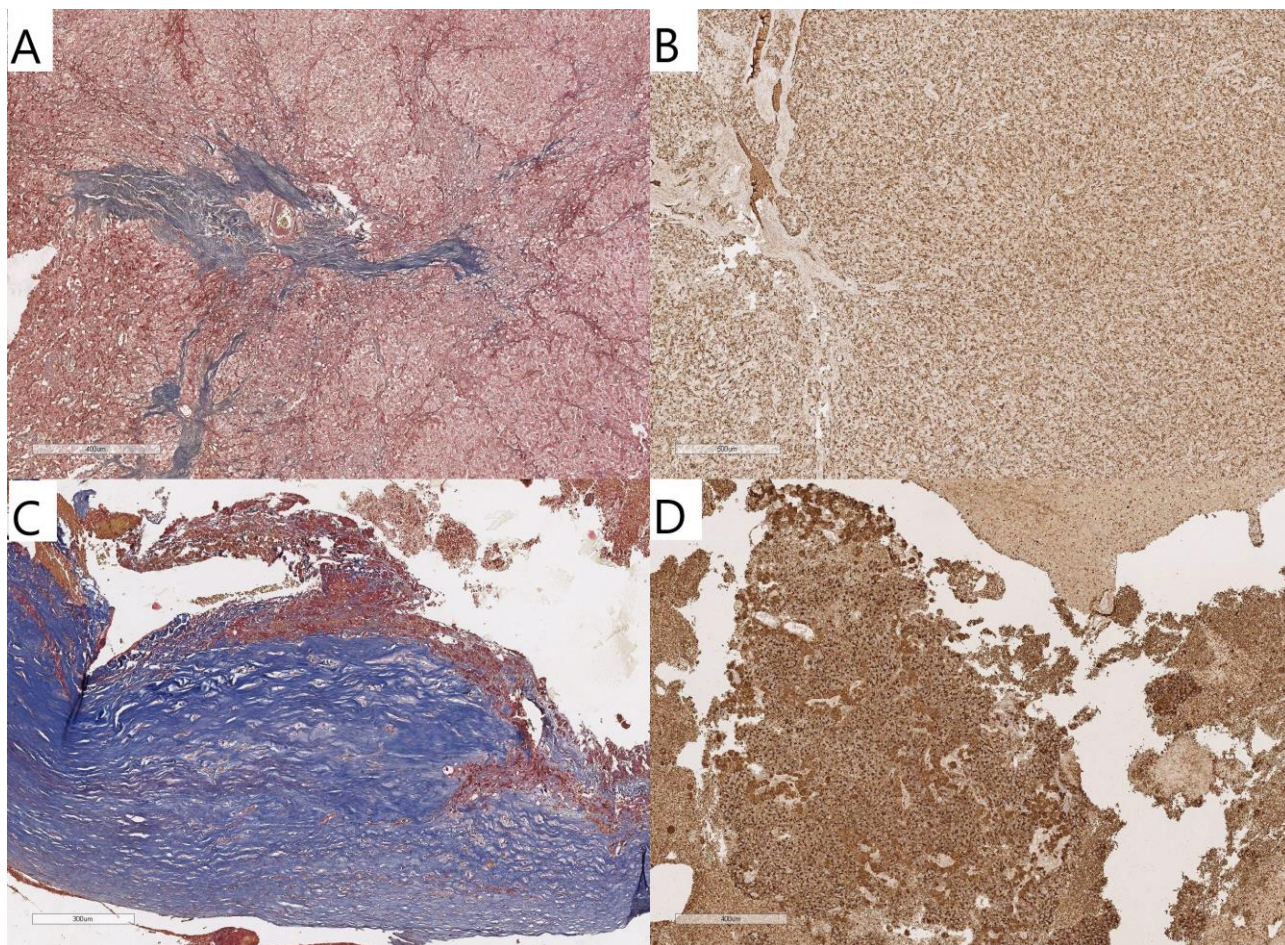


Рисунок 2. Прولاктиномы с зонами фиброза (зоны фиброза окрашены синим) (А,С); x200, окрашивание трихромом Массона. Экспрессия PRL (коричневое окрашивание цитоплазмы клеток) в данных пролактиномах соответственно (С,Д); x200.

В остальных случаях фиброза не отмечалось. Значимым считался очаговый фиброз или выраженный фиброз-оплётка со сдавлением аденомеров. В ряде случаев в операционном материале удалённых аденом присутствовали фрагменты промежуточной доли гипофиза, у человека, как известно, содержащие большое количество стромы, кисты — данные фрагменты при подсчёте площади фиброза, соответственно, не учитывались.

При этом фиброз больше 50% площади опухоли отмечался в 2 из 11 случаев: максимальные проценты фиброза составили $54,36 \pm 18,94$; $56,8 \pm 18,94\%$.

Минимальный процент — $4,42 \pm 18,94\%$, остальные значения варьировали от $9,53 \pm 18,94\%$ до $38,67 \pm 18,94\%$, в среднем - $11,08 \pm 18,94\%$. Отмечался как очаговый фиброз (отмеченный в 6 случаях из 11), примеры которого показаны на рисунке 2, так и фиброз-оплётка со сдавлением аденомеров (отмеченный в 3 случаях из 11). Сочетание очагового фиброза и фиброза-оплётки было в 2 случаях из 11 (Таблица 2).

Таблица 2

Количественные показатели фиброза в исследованных аденомах

Диагноз	Фиброз, %
Пролактинома	$9,53 \pm 18,94$
Пролактинома	$0 \pm 18,94$
Пролактинома	$0 \pm 18,94$
Пролактинома	$0 \pm 18,94$
Пролактинома	$22,66 \pm 18,94$
Пролактинома	$0 \pm 18,94$
Пролактинома	$13,28 \pm 18,94$
Пролактинома	$25,54 \pm 18,94$
Маммосоматотропинома	$56,8 \pm 18,94$
Пролактинома	$0 \pm 18,94$
Пролактинома	$0 \pm 18,94$
Пролактинома	$0 \pm 18,94$
Пролактинома	$38,67 \pm 18,94$
Пролактинома	$0 \pm 18,94$
Пролактинома	$18,51 \pm 18,94$
Пролактинома	$0 \pm 18,94$
Пролактинома	$0 \pm 18,94$
Пролактинома	$0 \pm 18,94$
Пролактинома	$0 \pm 18,94$

Маммосоматотропинома	$0 \pm 18,94$
Фармакорезистентная пролактинома	$4,42 \pm 18,94$
Пролактинома	$54,36 \pm 18,94$
Кортикотропинома	$0 \pm 6,49$
Кортикотропинома	$9,54 \pm 6,49$
Кортикотропинома	$9,37 \pm 6,49$
Кортикотропинома	$7,44 \pm 6,49$
Кортикотропинома	$6,30 \pm 6,49$
Кортикотропинома	$12,54 \pm 6,49$
Кортикотропинома	$1,07 \pm 6,49$
Кортикотропинома	$1,08 \pm 6,49$
Кортикотропинома	$2,78 \pm 6,49$
Кортикотропинома	$21,08 \pm 6,49$
Нулевоклеточная аденома	$10,23 \pm 6,73$
Нулевоклеточная аденома	$18,55 \pm 6,73$
Нулевоклеточная аденома	$0 \pm 6,73$
Нулевоклеточная аденома	$0 \pm 6,73$
Нулевоклеточная аденома	$2,58 \pm 6,73$
Нулевоклеточная аденома	$0,98 \pm 6,73$
Нулевоклеточная аденома	$0 \pm 6,73$
Нулевоклеточная аденома	$0 \pm 6,73$
Нулевоклеточная аденома	$0 \pm 6,73$
Нулевоклеточная аденома	$12,26 \pm 6,73$

Группа сравнения 1 представлена 10 пациентами с аденомами гипофиза, у которых иммуногистохимически был подтверждён диагноз кортикотропиномы (по экспрессии АСТН) и которые соответственно не получали терапию каберголином. Фиброз был выявлен в 9 случаях. При этом процент фиброза составил от $1,07 \pm 6,49$ до $21,08 \pm 6,49\%$, в среднем $7,12 \pm 6,49\%$. В данных случаях

преобладал фиброз-оплетка (5 из 9 случаев), однако, отмечалось также и сочетание очагового фиброза и фиброза-оплётки (4 из 9 случаев).

Группа сравнения 2 представлена 10 пациентами с нулевоклеточными аденомами, которые не получали терапию каберголином. Фиброз был выявлен у половины из них. При этом его относительная площадь была от $0,98 \pm 6,73$ до $18,55 \pm 6,73\%$, в среднем $4,46 \pm 6,73\%$. В этих аденомах преобладал фиброз-оплётка (4 из 5 случаев), в 1 случае отмечалось сочетание очагового фиброза с фиброзом-оплёткой.

Распределение значений процентов фиброза в исследуемых группах показано на рисунке 3.

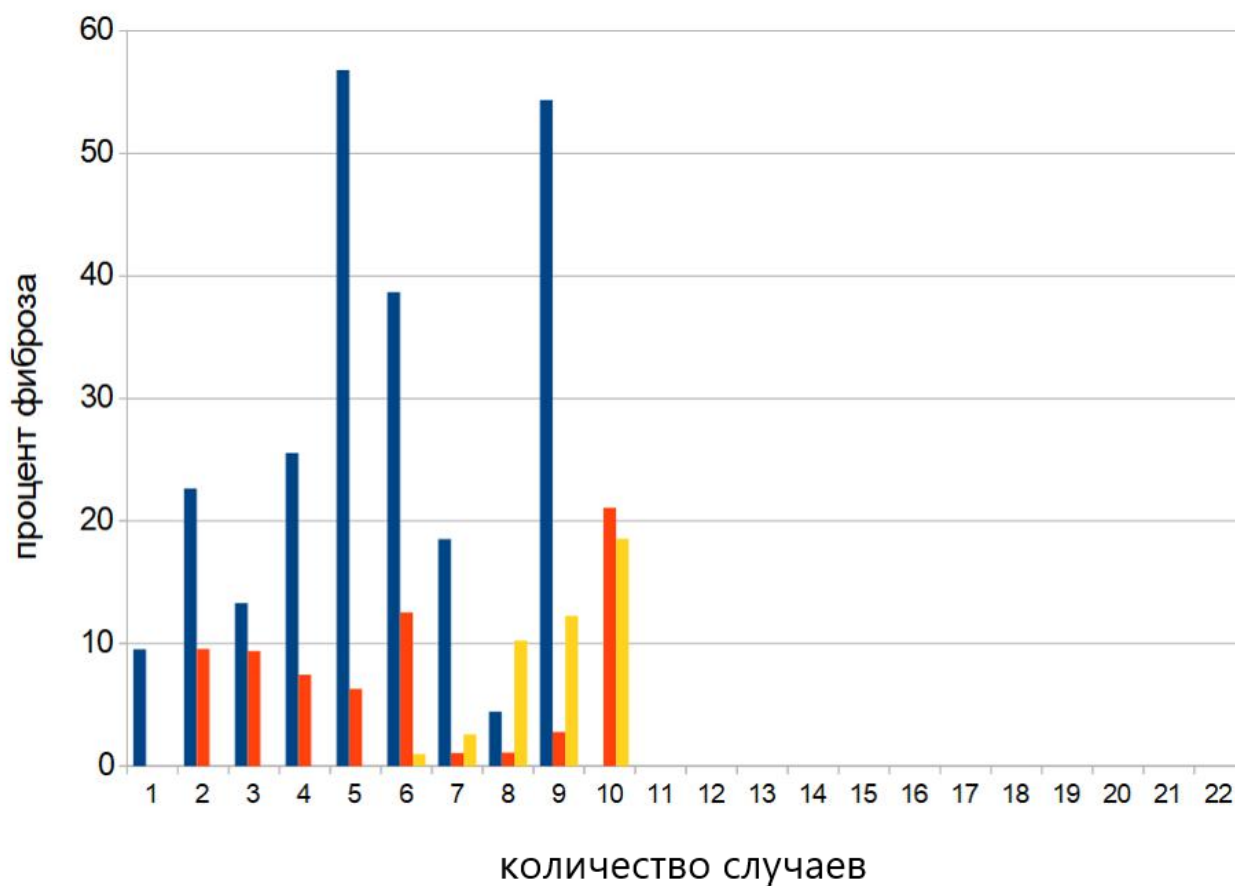


Рисунок 3. Распределение значений процентов фиброза в исследуемых группах. Синий цвет — пациенты с пролактиномами, леченные каберголином; красный цвет — пациенты с кортикотропиномами, не получавшие терапию

каберголином; жёлтый цвет — пациенты с нулевоклеточными аденомами, не получавшие терапию каберголином.

За нулевую гипотезу принято следующее утверждение: развитие фиброза в пролактиномах статистически значимо не отличается от развития фиброза в кортикотропиномах или нулевоклеточных аденомах. Иными словами, приём каберголина не способствует развитию фиброза в пролактиномах.

При проведении поиска статистических различий между группами непараметрическим методом получен критерий Крускала-Уоллиса $H=1,87$, что находится в 95% области приемлемости $[0, 5,9915]$. Значение p равно 0,79. Поскольку $p\text{-значение} > \alpha$, мы не можем отвергнуть нулевую гипотезу.

При анализе корреляционных взаимосвязей у пациентов с пролактиномами, леченных каберголином, и кортикотропиномами, не леченных каберголином, не было обнаружено статистически значимой корреляции ($r_s = -0,16$, $p < 0,05$). Анализ корреляционных взаимосвязей у пациентов с пролактиномами, получавших каберголин, и нулевоклеточными аденомами, не леченных каберголином, не показал статистически значимой корреляции ($r_s = -0,24$, $p < 0,05$).

Таким образом, у пациентов с пролактиномами, которые предварительно лечились каберголином, мы не определили статистически достоверную связь с фиброзом.

На основании описанных выше статистических расчётов сделан следующий вывод: при сравнительном анализе выраженности фиброза у пациентов с клинически установленным диагнозом пролактином, получавших каберголин, кортикотропином и нулевоклеточных аденом было обнаружено, что фиброз пролактином гипофиза у пациентов, леченных каберголином, не был достоверно больше.

Обсуждение полученных результатов

В настоящее время считается, что терапия агонистами дофамина в большинстве случаев позволяет достичь антисекреторного и антипролиферативного эффекта.

Клетки лактотрофной аденомы экспрессируют рецепторы дофамина, а агонисты дофамина связывают рецепторы дофамина на их поверхности и таким образом подавляют секрецию пролактина и уменьшают размер опухоли.

Кроме того, агонисты дофамина могут стимулировать развитие апоптоза опухолевых клеток. Он может осуществляться несколькими путями: с помощью рецептора D2R, за счёт активации ERK/EGR1-пути с внеклеточной сигнально-регулируемой киназой или p38 митоген-активируемой протеинкиназой; TGF β 1 [9,10]. Некоторые исследования показали, что апоптоз клеток пролактиномы, запущенный воздействием дофамина, также является эстроген-зависимым процессом, так как эстрадиол может усиливать фосфорилирование p38 митоген-активируемой протеинкиназы [11].

Однако, существуют сообщения, противоречащие данным о стимуляции апоптоза. В частности, показано, что взаимодействие с D2R может блокировать фосфорилирование сигнально-регулируемой протеинкиназы, что инактивирует её и, соответственно, блокирует апоптоз; а в экспериментах по совместному культивированию со специфическим ингибитором DAT и дофамином апоптотический ответ не ослабевал, что указывает на то, что апоптоз, вызванный дофамином, не опосредован через DAT. Кроме того, в клетках GH3, которые не экспрессируют D2R, наблюдалось увеличение апоптоза с увеличением времени и концентрации дофамина, но при этом не отмечалось активации митоген-активируемых протеинкиназ.

Согласно некоторым исследованиям, предполагается также, что помимо стимуляции апоптоза, агонисты дофамина могут стимулировать аутофагически-зависимую гибель клеток, в которой не участвуют каспазы [12].

Бромокриптин был первым агонистом дофамина, использованным в

клинической практике. Он является агонистом рецепторов дофамина клеток передней доли гипофиза, особенно у клеток пролактиномы. Секреция пролактина снижается посредством стимуляции активности Na^+ , K^+ -АТФазы и/или повышения цитозольного Ca^{2+} , что дополнительно ингибирует выработку цАМФ [13].

Кроме того, есть данные о том, что бромокриптин подавляет рост клеток пролактиномы. Как показано в исследовании Sarkar DK et al [14], это связано с повышением уровня $\text{TGF}\beta 1$ и $\text{T}\beta\text{RII}$ в передней доле гипофиза. Опосредованное бромокриптином усиленное взаимодействие дофамина с D2S вызывает дозозависимое высвобождение $\text{TGF}\beta 1$ из клеток гипофиза, а взаимодействие $\text{TGF}\beta 1$ и $\text{T}\beta\text{RII}$ в свою очередь приводит к подавлению их пролиферации. Данный эффект подтверждается тем, что антипролиферативное действие бромокриптина на лактотропные клетки предотвращается антителом, нейтрализующим $\text{TGF}\beta 1$ в первичных культурах, а также утратой антипролиферативной активности в случае воздействия на клетки PR1 – продуцирующих пролактин, но с дефицитом $\text{TGF}\beta 1$ и $\text{T}\beta\text{RII}$. Показанное в исследовании Sarkar DK et al (2005) снижение пролиферации клеток пролактиномы, опосредованное взаимодействием $\text{TGF}\beta 1$ и $\text{T}\beta\text{RII}$, позволяет рассматривать сигнал $\text{TGF}\beta 1$ - $\text{T}\beta\text{RII}$ в качестве молекулярной мишени для лечения пролактином.

Каберголин – другой агонист дофамина - имеет более высокое сродство и селективность к рецепторам D2R по сравнению с бромокриптином. Препарат обладает более длительным периодом полувыведения, чем бромокриптин, лучше переносится и имеет меньше побочных эффектов. Помимо пролактином, каберголин также эффективен при других типах аденом гипофиза, таких как соматотропиномы и АКТГ-секретирующие аденомы [15].

Каберголин, как и бромокриптин, стимулирует развитие апоптоза в клетках опухоли, однако, при сравнении двух препаратов в исследовании Tang C et al [16] бромокриптин продемонстрировал более сильную способность

вызывать апоптоз в клетках GH3, чем каберголин. Помимо апоптоза каберголин также способствует аутофагии клеток опухоли, ингибируя сигнальный путь АКТ/mTOR. Последнее считается основной причиной гибели клеток пролактином при воздействии на них каберголина (в отличие от бромокрипитина, который главным образом действует через стимуляцию апоптоза).

Описана разница в чувствительности к каберголину и бромокриптину у пациентов с пролактиномой, хотя точные механизмы недостаточно изучены. Известно, что клетки GH3 более чувствительны к бромокриптину, а клетки ММQ более чувствительны к каберголину.

Следует упомянуть, что существуют доказательства в пользу использования каберголина по сравнению с бромокриптином для лечения пролактином и идиопатической гиперпролактинемии. Клинические и биохимические показатели успеха были значительно выше, а побочные эффекты были значительно ниже у пациентов, лечившихся каберголином. Поэтому, за исключением особых ситуаций, каберголин должен быть первым вариантом лечения для пациентов с пролактиномами или другими гиперпролактинемическими состояниями [17].

В результате применения агонистов дофамина и положительных результатов у пациентов с пролактиномами (снижение пролактина, уменьшение опухоли), было показано, что данные препараты эффективны в большинстве случаев. Однако существует также и большое количество пациентов, которые не реагируют на лечение агонистами дофамина, т.е. являются лекарственно-устойчивыми. Потенциальные механизмы, вовлеченные в такую резистентность, не полностью изучены. Согласно некоторым исследованиям на возникновение резистентности могут влиять: сниженная экспрессия мРНК D2R, воздействие экспрессии рецептора эстрогена и уровня эстрогена в организме, снижение соотношения экспрессии D2L/D2S, снижение активности TGF β 1.

Альтернативой для лечения пролактином, устойчивых к агонистам дофамина являются аналоги соматостатина [18].

Второй линией лечения пролактином является их хирургическое эндоскопическое удаление через трансфеноидальный доступ [19].

Результаты нашего исследования показали, что у пациентов с клинически установленным диагнозом пролактином нет статистически достоверного увеличения степени фиброза в сравнении с контрольной группой и группами других аденом. Исходя из полученных нами данных, можно предположить, что каберголин не способствует возникновению фиброза в пролактиномах. Следует упомянуть, что есть ряд статей, в том числе Chen Z et al (2024), в которых сообщается о возникновении фиброза пролактином на фоне терапии бромокриптином. Однако, в случае каберголина не было проанализировано достаточного количества случаев для достоверных выводов. Есть данные Pecorari IL et al (2024), в которых исследовано 4 пациента с пролактиномами, леченных каберголином с развитием фиброза пролактиномы, однако, на наш взгляд для масштабных выводов выборка слишком мала. Противоречащие с вышеописанными результаты предлагает статья Menicucci M et al с описанием 9 случаев пациентов с пролактиномами, леченных каберголином, в которых в сравнении с пациентами, принимавшими бромокрипитин, фиброз не отмечался [20].

Вполне вероятно, что отсутствие развития фиброза при воздействии на опухоль каберголина связано с особенностями механизма действия данного препарата. Как упомянуто выше, каберголин в отличие от бромокрипитина, способствует развитию аутофагии клеток опухоли путём ингибирования сигнального пути АКТ/mTOR, в то время как бромокрипитин действует за счёт запуска апоптоза клеток опухоли через ERK/EGR1-путь.

Несмотря на вышесказанное, справедливо будет упомянуть, что отсутствие фиброза можно связать и с другими причинами.

Нельзя исключить тот фактор, что присланный операционный материал в

значительном количестве случаев меньше по объёму, чем размер аденомы, визуализируемый на МРТ (магнитно-резонансной томографии). Как видно из таблицы 3 во многих случаях, в том числе в случаях, с незначимым фиброзом, аденома гипофиза хирургами была удалена не полностью.

Таблица 3

Сравнительная характеристика объёма операционного материала и размера опухоли по данным МРТ в исследованных случаях

Объём операционного материала, мл	Размер опухоли по данным МРТ, см ³	Диагноз	Фиброз, %
4	4,0*2,1*1,9	Пролактинома	9,53±18,94
3	2,8*2,8*3,1	Пролактинома	0±18,94
0,7	4,1*3,7*3,1	Пролактинома	0±18,94
1	2,6*2,8*3,8	Пролактинома	0±18,94
3	4,3*5,0*5,4	Пролактинома	22,66±18,94
2	2,2*1,7*2,0	Пролактинома	0±18,94
0,3	6,0*4,0*5,0	Пролактинома	13,28±18,94
Сгустки крови и фрагменты ткани 25 мл	1,3*1,9*1,2	Пролактинома	25,54±18,94
1	Макроаденома	Маммосоматотропинома	56,8±18,94
0,1	1,1*1,0*2,0	Пролактинома	0±18,94
3	3,1*3,7*2,9	Пролактинома	0±18,94
1,5	2,1*1,7*2,3	Пролактинома	0±18,94
0,5	1,1*1,4*1,0	Пролактинома	38,67±18,94
2,5	4,0*3,5*3,4	Пролактинома	0±18,94
5	3,8*2,7*2,8	Пролактинома	18,51±18,94

2,5	5,9*5,5*3,7	Пролактинома	0±18,94
2	3,0*2,7*1,7	Пролактинома	0±18,94
0,3	1,6*1,6*1,9	Пролактинома	0±18,94
2	2,5*1,9*2,2	Пролактинома	0±18,94
3	1,5*1,65* 2,42	Маммосоматотропинома	0±18,94
0,5	1,1*1,2*1,3	Фармакорезистентная пролактинома	4,42±18,94
1	1,1*0,8*1,5	Пролактинома	54,36±18,94
1,5	2,6*2,2*2,3	Кортикотропинома	0±6,49
2	3,8*3,0*2,0	Кортикотропинома	9,54±6,49
0,5	микроаденома	Кортикотропинома	9,37±6,49
0,5	0,5*0,25	Кортикотропинома	7,44±6,49
0,1	1,4*1,5*2,0	Кортикотропинома	6,30±6,49
0,3	0,5*0,5	Кортикотропинома	12,54±6,49
0,8	0,5*0,5*0,9	Кортикотропинома	1,07±6,49
1,5	1,4*8,0*2,0	Кортикотропинома	1,08±6,49
5	0,6*0,6*0,55	Кортикотропинома	2,78±6,49
0,5	микроаденома	Кортикотропинома	21,08±6,49
4	макроаденома	Нулевоклеточная аденома	10,23±6,73
3	2,2*2,4*2,2	Нулевоклеточная аденома	18,55±6,73
1,5	2,0*1,4*1,5	Нулевоклеточная аденома	0±6,73
4	3,1*2,5*2,9	Нулевоклеточная аденома	0±6,73
0,5	1,3*1,2*1,5	Нулевоклеточная аденома	2,58±6,73
4	1,9*1,5*2,0	Нулевоклеточная аденома	0,98±6,73
4,5	макроаденома	Нулевоклеточная аденома	0±6,73
3	макроаденома	Нулевоклеточная аденома	0±6,73
5	2,2*1,9*2,8	Нулевоклеточная аденома	0±6,73
2,5	3,7*2,5*2	Нулевоклеточная аденома	12,26±6,73

Фиброзная консистенция опухоли гипофиза ведет к более низким

показателям резекции [21], соответственно вероятно, что фиброз в исследованных нами аденомах был, но фиброзированные фрагменты остались не удалёнными.

В дополнение к вышесказанному следует отметить, что важным фактором может быть видовая принадлежность аденомы. В нашем исследовании оказалось, что среди клинически диагностированных пролактином было 2 маммосоматотропиномы и 1 плюригормональная аденома, что также может влиять на результаты лечения каберголином, в том числе на развитие фиброза.

Учитывая упомянутую во введении информацию о том, что клетки GH3 (не экспрессируют D2R) более чувствительны к бромокриптину, а клетки MMQ (экспрессируют D2R) более чувствительны к каберголину, можно предположить, что экспрессия D2R также влияет на развитие фиброза, что требует дальнейшего исследования.

Помимо собственно анализа возникновения фиброза в аденомах гипофиза следует упомянуть о преимуществах и недостатках данного изменения. С одной стороны, развитие фиброза с уменьшением объёма опухоли обеспечивает уменьшение масс-эффекта опухоли, уменьшение выработки гормонов. Таким образом, снижаются клинические проявления аденомы гипофиза. С другой стороны, рассмотрим ситуацию, если опухоль всё же потребует хирургического вмешательства. Как известно, около 20% опухолей неудовлетворительно реагируют даже на высокие дозы препаратов [22]. Устойчивые к препаратам опухоли могут прогрессировать, при этом увеличиваясь в размерах и способствуя поддержанию стойкой гиперпролактинемии. Данные изменения ухудшают результаты потенциального хирургического лечения, увеличивают риск послеоперационных осложнений. Угрожающими жизни осложнениями неэффективного консервативного лечения, требующими проведения безотлагательного хирургического вмешательства могут быть ликворея и кровоизлияние в опухоль [23]. Помимо того, что опухоль может прогрессировать, она может уменьшиться в размерах, в ней может произойти

фиброз, но при этом у пациента будет недостаточное снижение уровня гормонов, вырабатываемых опухолью. Фиброз, достигнутый с помощью медикаментозного лечения может повлиять на визуализацию опухоли и размыть ее границы, внести технические трудности в процесс операции, что может значительно осложнить её и привести к неполному удалению новообразования, что мы наблюдали в нашем исследовании [24]. Учитывая вышесказанное, фиброз нельзя считать однозначно положительным эффектом, развивающимся в аденомах гипофиза, и отсутствие такого эффекта у каберголина скорее стоит считать преимуществом данного препарата, нежели недостатком.

Заключение

Статистически значимой разницы по относительной площади фиброза в различных группах аденом выявлено не было. У пациентов с пролактиномами, которые предварительно лечились каберголином, мы не определили статистически достоверную связь с фиброзом. Следовательно, каберголин не вызывает фиброз.

Список литературы

1. La Rosa S., Uccella S. Pituitary Tumors: Pathology and Genetics. *Reference Module in Biomedical Sciences*. 2018. - P. 241-256. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-801238-3.65086-9>
2. Liu X., Tang C., Wen G., et al. The Mechanism and Pathways of Dopamine and Dopamine Agonists in Prolactinomas. *Front Endocrinology (Lausanne)*. 2019; 9:768. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00768>
3. Митрофанова Л.Б., Коновалов П.В., Крылова Ю.С., и др. Плюригормональные клетки аденогипофиза. Новые возможности оптимизации молекулярной диагностики нейроэндокринных опухолей. *Молекулярная медицина*. 2017; 15 (6). - С. 38-45.
4. Kelly M.A., Rubinstein M., Asa S.L., et al. Pituitary lactotroph hyperplasia and chronic hyperprolactinemia in dopamine D2 receptor-deficient mice. *Neuron*. 1997; 19. - P. 103–113. [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(00\)80351-7](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(00)80351-7)

5. YataVELLI R.K.R., Bhusal K. Prolactinoma. *Louisiana State University Health Sciences Center*. 2023; 31.
5. Molitch M.E. Diagnosis and Treatment of Pituitary Adenomas. *Journal of the American Medical Association*. 2017; 317(5).
<https://doi.org/10.1001/jama.2016.19699>
6. Pecorari I.L., Qama E., Akbar N., et al. The Effect of Preoperative Cabergoline on Prolactinoma Fibrosis: A Case Series. *Journal of Neurological Surgery Reports*. 2024; 85(2). - P. 66-73. <https://doi.org/10.1055/s-0044-1786740>
7. Chen Z., Shou X., Ji L., Cheng H., et al. Presurgical Medical Treatment in Prolactinomas: Surgical Implications and Pathological Characteristics From 290 Cases. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2024; 109(6). - P. 1433-1442. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgad758>
8. Liu J.C., Baker R.E., Sun C., et al. Activation of Go-coupled dopamine D2 receptors inhibits ERK1/ERK2 in pituitary cells. A key step in the transcriptional suppression of the prolactin gene. *Journal of Biological Chemistry*. 2002; 277. <https://doi.org/10.1074/jbc.m202920200>
9. Maiter D. Management of Dopamine Agonist-Resistant Prolactinoma. *Neuroendocrinology*. 2018;109(1). - P. 42–50. <https://doi.org/10.1159/000495775>
10. Radl D.B., Ferraris J., Boti V., et al. Dopamine-induced apoptosis of lactotropes is mediated by the short isoform of D2 receptor. *PLOS ONE*. 2011; 6. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0018097>
11. Lin S.J., Leng Z.G., Guo Y.H., et al. Suppression of mTOR pathway and induction of autophagy-dependent cell death by cabergoline. *Oncotarget*. 2015; 6. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.5744>
12. Liu X., Tang C., Wen G., et al. The Mechanism and Pathways of Dopamine and Dopamine Agonists in Prolactinomas. *Front Endocrinology (Lausanne)*. 2019; 22; 9. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00768>.
13. Sarkar D.K., Chaturvedi K., Oomizu S., et al. Dopamine D2 receptor short isoform, transforming growth factor (TGF)-beta1, and TGF-beta type II receptor

interact to inhibit the growth of pituitary lactotropes. *Endocrinology*. 2005; 146(10). <https://doi.org/10.1210/en.2005-0430>

14. Colao A., Lombardi G., Annunziato L. Cabergoline. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2000;1. <https://doi.org/10.1517/14656566.1.3.555>

15. Tang C., Sun R., Wen G., et al. Bromocriptine and cabergoline induce cell death in prolactinoma cells via the ERK/EGR1 and AKT/mTOR pathway respectively. *Cell Death & Disease*. 2019;10(5). <https://doi.org/10.1038/s41419-019-1526-0>

16. dos Santos N. V., El Dib R, Boguszewski C.L., Nogueira C.R.. Cabergoline versus bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemia: a systematic review of randomized controlled trials and meta-analysis. *Pituitary*. 2011; 14(3). <https://doi.org/10.1007/s11102-010-0290-z>

17. Gomes-Porras M., Cárdenas-Salas J., Álvarez-Escolá C. Somatostatin Analogs in Clinical Practice: a Review. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020; 21(5). <https://doi.org/10.3390/ijms21051682>

18. Григорьев А.Ю., Азизян В.Н., Иващенко О.В., Старков Г.Ю. Диагностика и новые возможности лечения аденом гипофиза. *Проблемы Эндокринологии*. 2023; 69(2). - С. 4-10.

19. Menucci M, Quiñones-Hinojosa A, Burger P, Salvatori R. Effect of dopaminergic drug treatment on surgical findings in prolactinomas. *Pituitary*. 2011; 14(1). - P. 68-74. <https://doi.org/10.1007/s11102-010-0261-4>

20. Acitores Cancela A, Rodríguez Berrocal V, Pian-Arias H, et al. Letter to the Editor Regarding "The Effect of Preoperative Cabergoline on Prolactinoma Fibrosis: A Case Series". *Journal of Neurological Surgery Reports*. 2024; 85(4). <https://doi.org/10.1055/s-0044-1791504>

21. Maiter D. Management of Dopamine Agonist-Resistant Prolactinoma. *Neuroendocrinology*. 2019; 109(1). - P. 42-50. <https://doi.org/10.1159/000495775>

22. Шутова А.С, Дзеранова Л.К., Воротникова С.Ю., и др. Современные представления о генетических и иммуногистохимических особенностях пролактинсекретирующих аденом гипофиза. *Проблемы эндокринологии*. 2023;

69(3). - С.44-50

23. Brue T., Delemer B. Diagnosis and management of hyperprolactinemia: expert consensus. *French Society of Endocrinology, Annales d'Endocrinologie*. 2007; 68(1) - P. 58-64. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2006.11.001>

References

1. La Rosa S., Uccella S. Pituitary Tumors: Pathology and Genetics. *Reference Module in Biomedical Sciences*. 2018. - P. 241-256. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-801238-3.65086-9>

2. Liu X., Tang C., Wen G., et al. The Mechanism and Pathways of Dopamine and Dopamine Agonists in Prolactinomas. *Front Endocrinology (Lausanne)*. 2019; 9:768. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00768>

3. Mitrofanova L.B., Konovalov P.V., Krylova Yu.S., etc. Plurigormonal cells of the adenohypophysis. New opportunities for optimizing molecular diagnostics of neuroendocrine tumors. *Molecular medicine*. 2017; 15 (6). - P. 38-45 (in Russian)

4. Kelly M.A., Rubinstein M., Asa S.L., et al. Pituitary lactotroph hyperplasia and chronic hyperprolactinemia in dopamine D2 receptor-deficient mice. *Neuron*. 1997; 19. - P. 103–113. [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(00\)80351-7](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(00)80351-7)

5. Yatavelli R.K.R., Bhusal K. Prolactinoma. *Louisiana State University Health Sciences Center*. 2023; 31.

6. Molitch M. E. Diagnosis and Treatment of Pituitary Adenomas. *Journal of the American Medical Association*. 2017; 317(5). <https://doi.org/10.1001/jama.2016.19699>

7. Pecorari I.L., Qama E., Akbar N., et al. The Effect of Preoperative Cabergoline on Prolactinoma Fibrosis: A Case Series. *Journal of Neurological Surgery Reports*. 2024; 85(2). - P. 66-73. <https://doi.org/10.1055/s-0044-1786740>

8. Chen Z., Shou X., Ji L., Cheng H., et al. Presurgical Medical Treatment in Prolactinomas: Surgical Implications and Pathological Characteristics From 290 Cases. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2024; 109(6). - P. 1433-1442. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgad758>

9. Liu J.C., Baker R.E., Sun C., et al. Activation of Go-coupled dopamine D2 receptors inhibits ERK1/ERK2 in pituitary cells. A key step in the transcriptional suppression of the prolactin gene. *Journal of Biological Chemistry*. 2002; 277. <https://doi.org/10.1074/jbc.m202920200>
10. Maiter D. Management of Dopamine Agonist-Resistant Prolactinoma. *Neuroendocrinology*. 2018;109(1). - P. 42–50. <https://doi.org/10.1159/000495775>
11. Radl D.B., Ferraris J., Boti V., et al. Dopamine-induced apoptosis of lactotropes is mediated by the short isoform of D2 receptor. *PLOS ONE*. 2011; 6. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0018097>
12. Lin S.J., Leng Z.G., Guo Y.H., et al. Suppression of mTOR pathway and induction of autophagy-dependent cell death by cabergoline. *Oncotarget*. 2015; 6. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.5744>
13. Liu X., Tang C., Wen G., et al. The Mechanism and Pathways of Dopamine and Dopamine Agonists in Prolactinomas. *Front Endocrinology (Lausanne)*. 2019; 22; 9. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00768>.
14. Sarkar D.K., Chaturvedi K., Oomizu S., et al. Dopamine D2 receptor short isoform, transforming growth factor (TGF)-beta1, and TGF-beta type II receptor interact to inhibit the growth of pituitary lactotropes. *Endocrinology*. 2005; 146(10). <https://doi.org/10.1210/en.2005-0430>
15. Colao A., Lombardi G., Annunziato L. Cabergoline. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2000; 1. <https://doi.org/10.1517/14656566.1.3.555>
16. Tang C., Sun R., Wen G., et al. Bromocriptine and cabergoline induce cell death in prolactinoma cells via the ERK/EGR1 and AKT/mTOR pathway respectively. *Cell Death & Disease*. 2019; 10(5). <https://doi.org/10.1038/s41419-019-1526-0>
17. dos Santos N.V., El D.R., Boguszewski C.L., Nogueira C.R. Cabergoline versus bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemia: a systematic review of randomized controlled trials and meta-analysis. *Pituitary*. 2011; 14(3). <https://doi.org/10.1007/s11102-010-0290-z>
18. Gomes-Porras M., Cárdenas-Salas J., Álvarez-Escolá C. Somatostatin Analogs in

- Clinical Practice: a Review. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020; 21(5). <https://doi.org/10.3390/ijms21051682>
19. Grigoriev A.Y., Azizyan V.N., Ivashchenko O.V., Starkov G.Y. Diagnosis and new treatment options for pituitary adenomas. *Problems of Endocrinology*. 2023; 69(2). - P. 4-10 (in Russian)
20. Menucci M., Quiñones-Hinojosa A., Burger P, Salvatori R. Effect of dopaminergic drug treatment on surgical findings in prolactinomas. *Pituitary*. 2011; 14(1). - P. 68-74. <https://doi.org/10.1007/s11102-010-0261-4>
21. Acitores C.A., Rodríguez B.V., Pian-Arias H., et al. Letter to the Editor Regarding "The Effect of Preoperative Cabergoline on Prolactinoma Fibrosis: A Case Series". *Journal of Neurological Surgery Reports*. 2024; 85(4). <https://doi.org/10.1055/s-0044-1791504>
22. Maiter D. Management of Dopamine Agonist-Resistant Prolactinoma. *Neuroendocrinology*. 2019; 109(1). - P. 42-50. <https://doi.org/10.1159/000495775>
23. Shutova A.S., Dzeranova L.K., Vorotnikova S.Y., et al. Modern concepts of genetic and immunohistochemical features of prolactin-secreting pituitary adenomas. *Problems of Endocrinology*. 2023; 69(3). - P. 44-50 (in Russian)
24. Brue T., Delemer B. Diagnosis and management of hyperprolactinemia: expert consensus. *French Society of Endocrinology, Annales d'Endocrinologie*. 2007; 68(1) - P. 58-64. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2006.11.001>